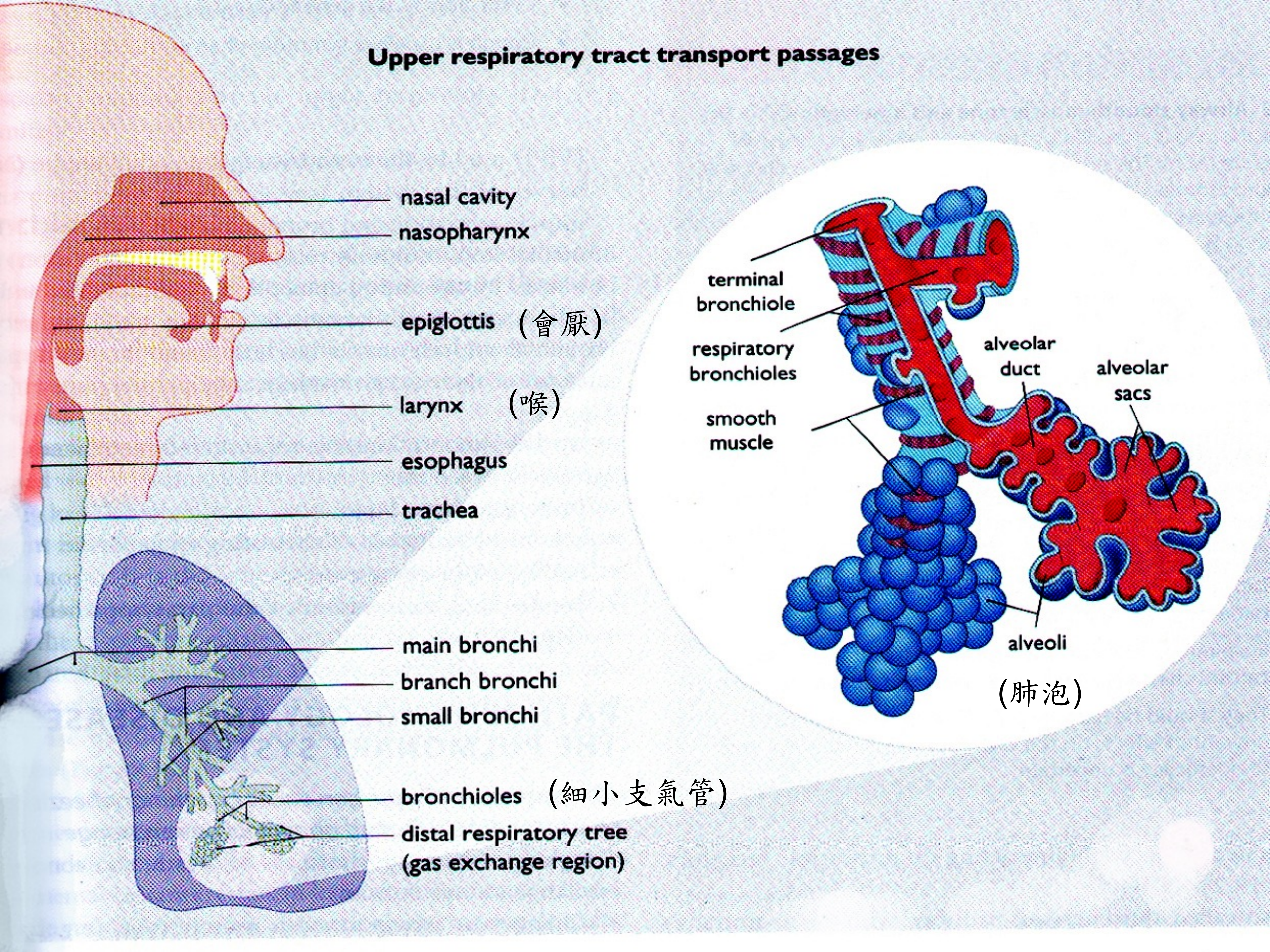
作用於呼吸系統藥物

Drugs and the Pulmonary System

謝佳璋 醫師



Upper respiratory tract transport passages
nasal cavity
nasopharynx
epiglottis (會厭)
larynx (喉)
esophagus
trachea
main bronchi
branch bronchi
small bronchi
bronchioles (細小支氣管)
distal respiratory tree
(gas exchange region)
terminal bronchiole
respiratory bronchioles
smooth muscle
alveolar duct
alveolar sacs
alveoli
(肺泡)

治療藥物分類

一．支氣管平滑肌鬆弛劑 (bronchodilators)

二．鎮咳劑 (antitussives)

三．祛痰劑 (expectorants)

四．氣喘用藥 (drugs used in asthma)

一. 支氣管平滑肌鬆弛劑

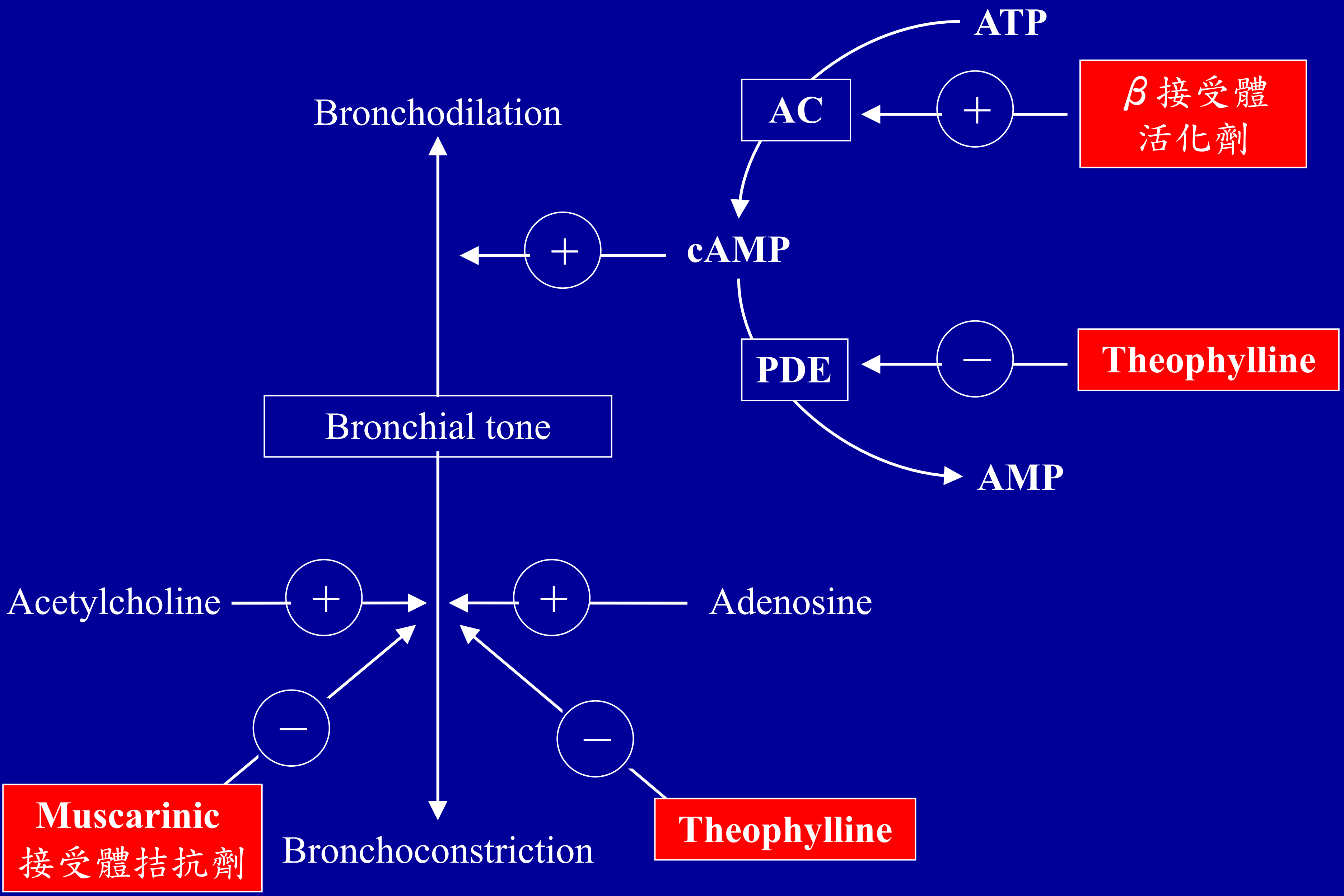
① β-腎上腺作用藥(β-Adrenergic agonists)

② 甲基黃嘌呤類 (Methylxanthines)

③ 皮質類固醇 (Corticosteroids)

④ 抗膽鹼性藥物(Anticholinergic Drugs)

⑤ Cromolyn sodium (disodium cromoglycate)



β-腎上腺作用藥與Theophylline 配合

一. 支氣管平滑肌鬆弛劑

① β-腎上腺作用藥(β-Adrenergic agonists)

- 機轉：（1）Adenylate cyclase 活化作用，使 c-AMP增加而有支氣管平滑肌鬆弛作用。

  （2）β_2-接受體的刺激也會產生血管和子宮平滑肌的鬆弛。

- 製劑：(1) **Metaproterenol (Orcinapline)**
  吸入給藥。

  (2) Salbutamol (Albutamol)
  口服、吸入給藥。

  (3) Terbutaline (Brethine)
  口服、吸入給藥。

  (4) Fenoterol (Berotec)
  口服、吸入給藥、兒科常用。

- 副作用：肌肉顫抖

試題

(A) 1. 下列何者會使支氣管平滑肌舒張：

(A) Metaproterenol　　(B) Histamine

(C) Kinins　　(D) Acetylcholine

試題

(A) 2. 下列哪一種藥物，能夠使氣喘病人的$FEV_{1.0}$大大提高，又不致於影響心臟：

(A) Metaproterenol (B) Isoproterenol

(C) Theophylline (D) Atropine

② 甲基黃嘌呤類 (Methylxanthines)

1. Theophylline 茶鹼

- 機轉：

  (1) 磷酸雙酯酶(Phosphodiesterase)抑制作用，使 c- AMP 增加，而有支氣管平滑肌鬆弛作用。

  (2) 亦有強心、利尿。

- 血中濃度：10 ～ 20 μg/ml

- 副作用： 噁心、嘔吐、痙攣、心律不整、狹窄的治療指數、胃酸分泌增加。

- 製劑：Theo-Dur (持續性製劑)

2. Aminophylline 胺非林

- 特點：(1) 為Theophylline 和Ethylenediamine 2:1 混合物，水中溶解度較高，可靜脈注射給藥。

  (2) 胃腸道吸收不規則，栓劑對直腸有刺激性，靜脈注射太快或血中濃度高會引起噁心、痙攣、休克或死亡。

- 用途：本品除了支氣管平滑肌鬆弛外，亦有強心和利尿作用。

試題

(E) 3. Aminophylline 可能出現何種副作用？

(A) GI disturbance　　(B) Convulsion

(C) Cardiac arrest　　(D) Arrhythmia

(E) 以上皆是

改變theophylline血中濃度之藥物
Drugs that modify serum theophylline concentrations

- 增加：

  Drugs that increase serum theophylline concentrations include：

  - Oral contraceptives
  - Erythromycin
  - Ca^{2+} antagonists
  - Cimetidine (but not ranitidine)

改變theophylline血中濃度之藥物
Drugs that modify serum theophylline concentrations

- 減少：

  Drugs that decrease serum theophylline concentrations include：

  - Rifampin
  - Phenobarbital
  - Phenytoin
  - Carbamazepine

③ 皮質類固醇 (Corticosteroids)

- 機轉：(1) 抑制Phospholipase A_2 的活性，導致白三烯、前列腺素合成的抑制。

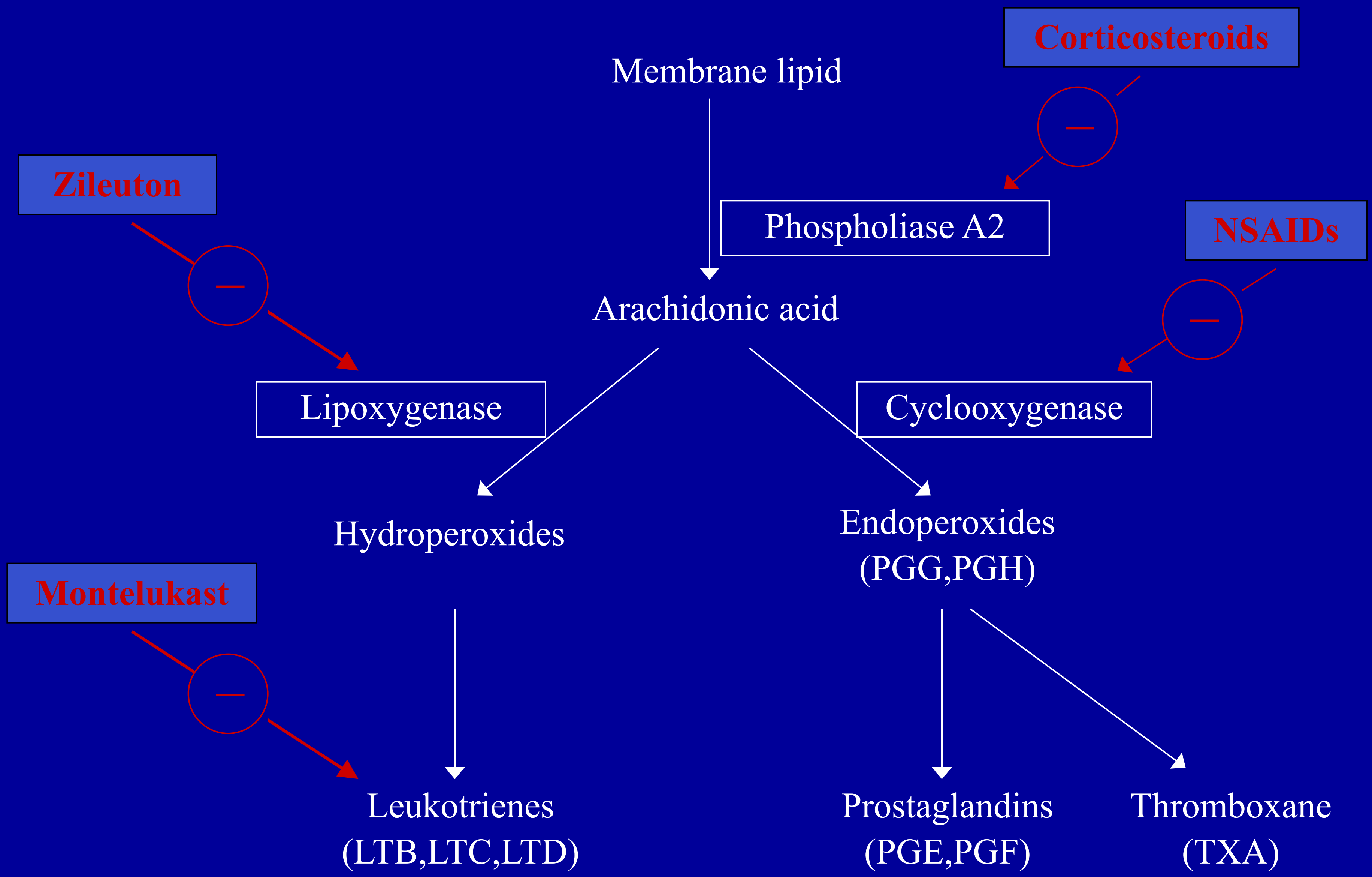
  (2) LTB_4減少了干擾白血球的趨化性(Chemotaxis)，因而減少LTC_4 和LTD_4 ，隨著減少支氣管平滑肌的收縮和血管的通透性。

- 製劑：(1) Prednisolone

  具抗炎、抗過敏、抗氣喘作用，藥效迅速且副作用大，應保留為最後一線用藥和急救用。

  (2) Beclomethasone dipropionate

  為一種新製劑、噴霧給藥，可有效控制氣喘，且無全身性副作用。


Corticosteroids
Membrane lipid
Zileuton
Phospholiase A2
NSAIDs
Arachidonic acid
Lipoxygenase
Cyclooxygenase
Hydroperoxides
Endoperoxides
(PGG,PGH)
Montelukast
Leukotrienes
(LTB,LTC,LTD)
Prostaglandins
(PGE,PGF)
Thromboxane
(TXA)

④ 抗膽鹼性藥物(Anticholinergic Drugs)

- Ipratropium bromide (Atrovent)
- 機轉：抑制接受體、導致c-GMP 降低、支氣管擴張。
- 用法：噴霧給藥。
- 副作用：口乾。

⑤ Cromolyn sodium (disodium cromoglycate)

- 商品名：Pulmonary aerosal (Intal)
- 機轉：抑制肥胖細胞之介質釋放、抑制某些發炎細胞之作用(抑制Histamine release)。
- 用途：預防或對抗外因性或運動性所引起之氣喘發作。
- 副作用：喉嚨刺激、乾咳。

試題

(A) 4. 有關Cromolyn 藥理作用 ，何項不正確

(A) 直接舒張支氣管平滑肌

(B) 不可結抗組織胺引發之支氣管收縮作用

(C) 抑制組織胺(Histamine) 或SRS-A 之釋放

(D) 預防氣喘之發作

試題

(E) 5. Cromolyn sodium 為治療氣喘，下列何項正確

(A) 為人工合成之腎上腺皮質素

(B) 對急性發作之氣喘最有效

(C) 為抗組織胺

(D) 為Xanthine 類藥物

(E) 使Mast Cell 變成較安定而減少組織胺釋放

二. 鎮咳劑antitussives

1. 中樞鎮咳劑
   - 麻醉性鎮咳劑
     - Codeine
       - 常用的止咳劑具鎮痛、成癮性
     - 作用機轉
       - 抑制延腦(medulla)咳嗽中樞及咳嗽反射，另具有止痛作用
   - 非麻醉性鎮咳劑
     - Dextromethorphan(Medicone)
       - 不具鎮痛、不具成癮性
     - Dimemorfan(Astomin)
       - 同Medicone但藥效更強
     - Noscapine(Tusscapine)

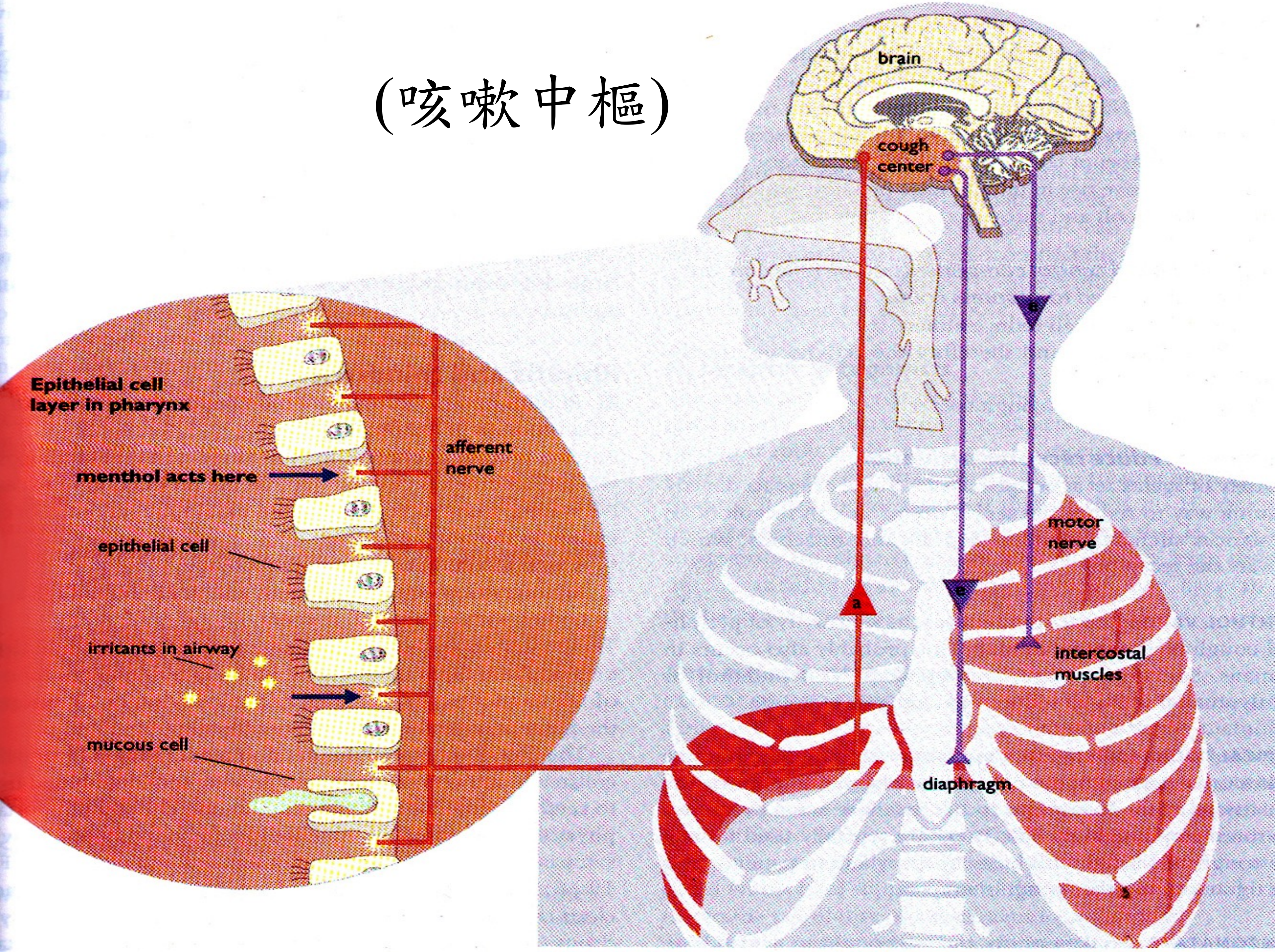
試題

(C) 6. 以下治療咳嗽最常用之藥物為

(A) Morphine　　(B) Caffeine

(C) Dextromethorphan　　(D) Ephedrine

(咳嗽中樞)


brain
cough center
Epithelial cell layer in pharynx
menthol acts here
epithelial cell
irritants in airway
mucous cell
afferent nerve
a
e
e
motor nerve
intercostal muscles
diaphragm

Cough

- 咳嗽
  - 一種保護性反射動作。借助咳嗽可將呼吸道內的分泌物或異物排出體外。另外，咳嗽也是咽喉、氣管、支氣管等部份受到刺激而產生的生理反應
- 藥物引起
  - β blocker
  - ACE 抑制劑(孕婦不可用)
- 乾性咳嗽
  - 無痰的咳嗽，常見於急性咽或喉炎，早期支氣管炎
  - 使用中樞性痲醉性鎮咳劑
- 濕性咳嗽 (痰咳)
  - 帶痰的咳嗽，常見於慢性支氣管炎
  - 使用祛痰劑

咳嗽之原因
Causes of Cough

- 輕微：
  - 病毒感染 (Viral infection)
  - 鼻涕倒流 (Postnasal drip)
  - 精神因素 (Psychogenic)
  - 過敏 (Allergy)
- 嚴重：
  - 氣喘 (Asthma)
  - 氣管炎 (Bronchitis)
  - 結核菌 (Tuberculosis)
  - 肺癌 (Lung cancer)
  - 心臟衰竭 (Heart failure)
  - 肺炎 (Pneumonia)
  - 異物吸入 (Foreign body)

三. 祛痰劑(expectorants)

- 稀釋痰液、促痰液排出
  - 增加副交感神經反射；增加呼吸道漿液分泌、降低痰的黏稠度
- 藥物
  - NH_4Cl (Ammonium chloride)
    - 副作用: 酸中毒，胃腸障礙
  - KI
    - 臨床少用
  - Ipeca syrup
    - 小劑量祛痰，大劑量催吐
  - Guifenesin (Rubitussin) (諾比冰心)
    - 稀釋支氣管分泌物，降低痰塊黏稠度，促進絨毛運動，而有效地達成痰塊的祛除，解除胸悶，胸部緊塞及呼吸不順等症狀
  - Acetylcysteine (化痰粉)
    - 副作用: 厭食

四. 氣喘用藥
(drugs used in asthma)

氣喘之臨床表現

Clinical features of bronchial asthma

1. 呼吸道平滑肌收縮，導致呼吸道狹窄併發急性喘鳴發作

   (Acute attacks of dyspnea associated with acute airway obstruction due to contraction of airway smooth muscle)

2. 黏液過度分泌以致氣管阻塞

   (Mucus hypersecretion, which may lead to mucus plugging)

3. 氣管慢性發炎

   (Airway inflammation)

4. 氣管過度反應

   (Bronchial hyperresponsiveness)

過敏(allergy)反應

一.　立即性過敏反應
- 皮膚炎、過敏性鼻炎、**氣喘**

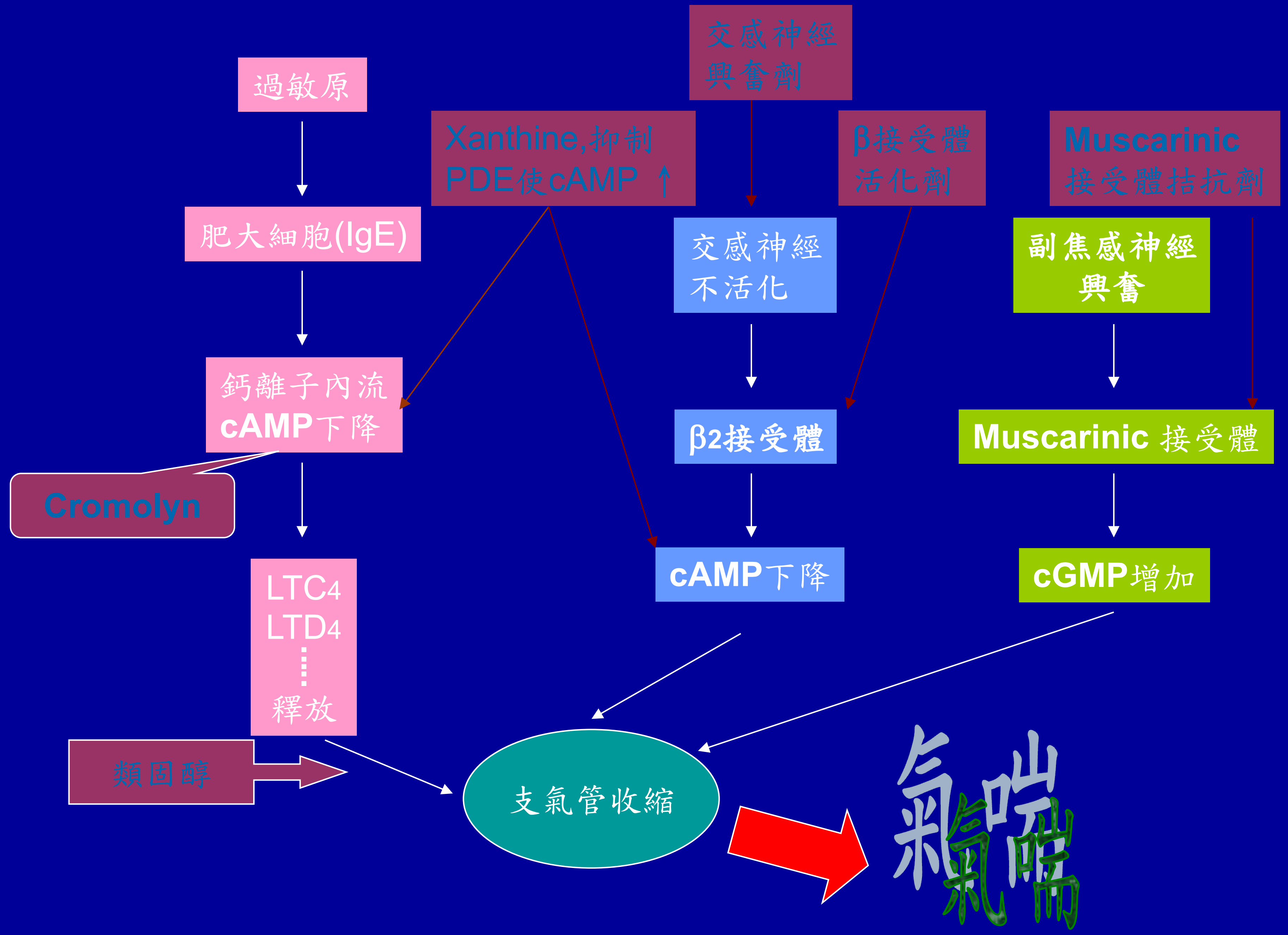
二.　細胞毒性過敏反應
- 重症肌無力、溶血性貧血

三.　透過免疫複合物活化補體過敏反應
- 局部性過敏性肺炎

四.　遲發型，細胞媒介過敏反應
- 肉芽腫、器官移植後的排斥反應

氣喘(asthma)

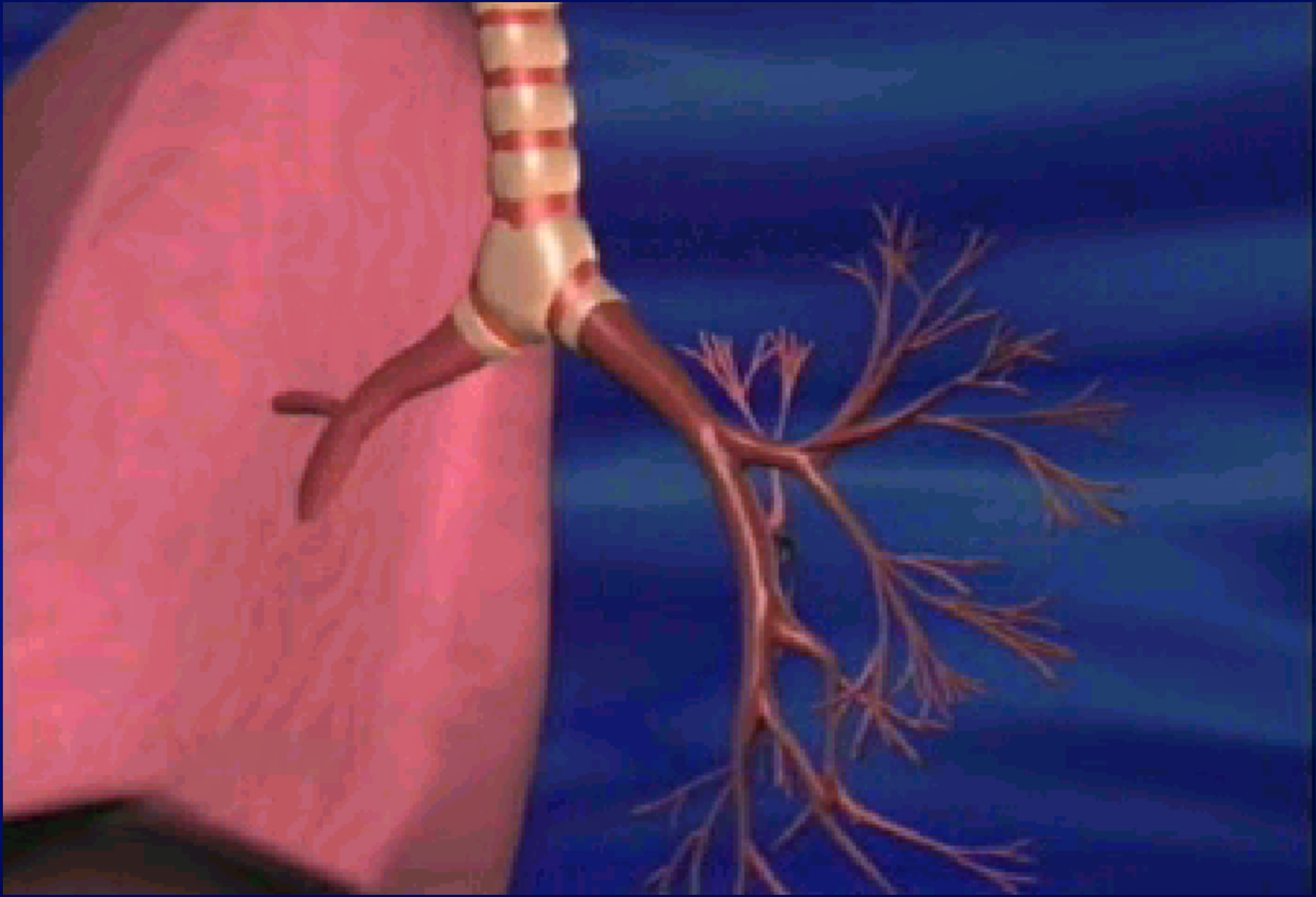
- 氣喘為第一型立即過敏反應，通常在接觸抗原後立即發生。大量的IgE抗體和特定的抗原反應時，釋放組織胺(histamine), leukotrienes等引起過敏症狀的物質，可能引起嚴重的過敏反應。這一類型的反應可能包括喉嚨腫脹〔造成呼吸困難〕、蕁麻疹、腹脹、胃痛或腹痛、氣喘和突然的腹瀉

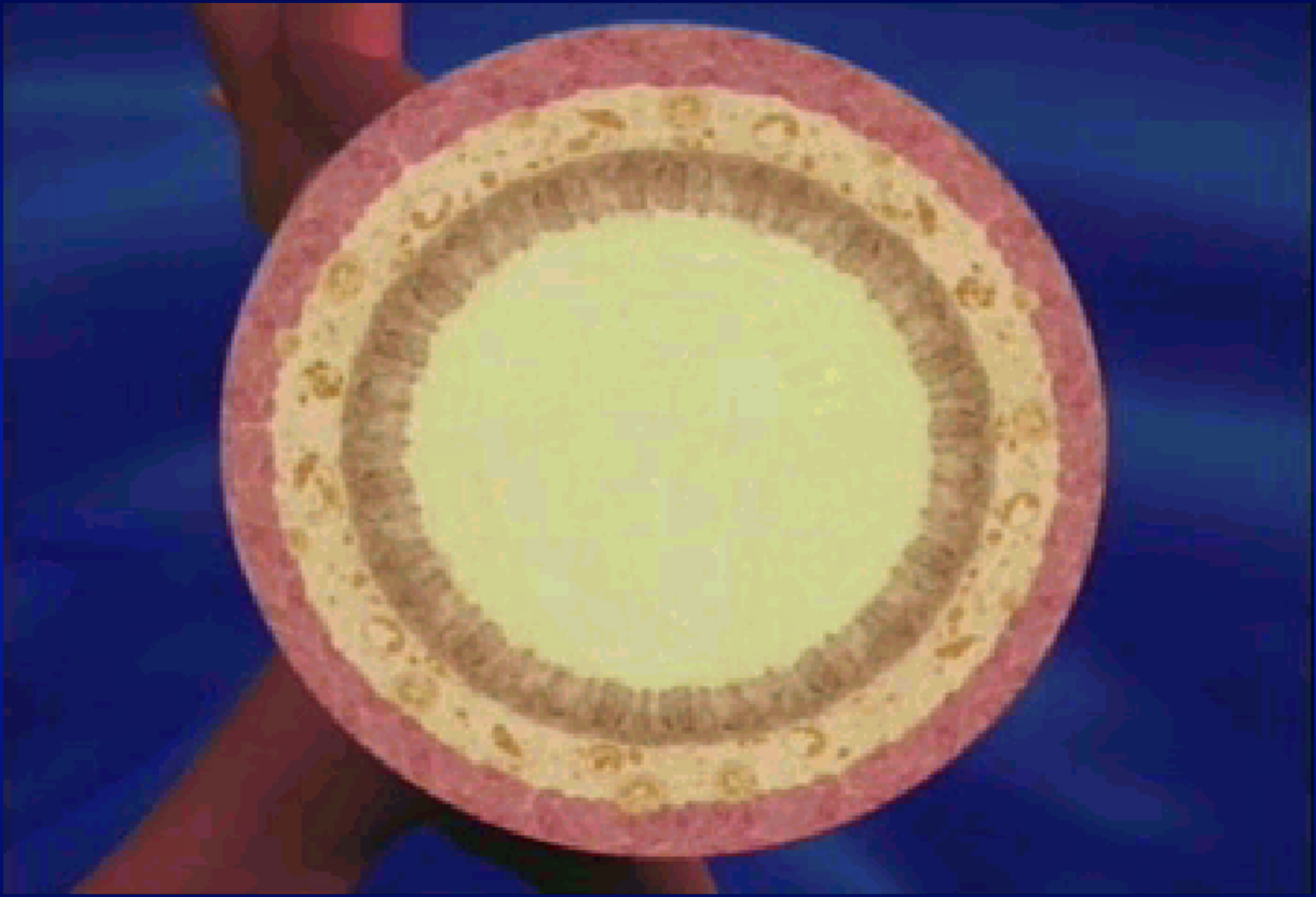

過敏原
肥大細胞(IgE)
鈣離子內流
cAMP下降
Cromolyn
LTC4
LTD4
釋放
類固醇
Xanthine,抑制
PDE使cAMP ↑
交感神經
興奮劑
β接受體
活化劑
Muscarinic
接受體拮抗劑
交感神經
不活化
β2接受體
cAMP下降
副焦感神經
興奮
Muscarinic 接受體
cGMP增加
支氣管收縮
氣喘

氣喘

- 氣喘是一種呼吸道的慢性發炎疾病，且常會急性發作，所以，要討論氣喘病之前，就必須先從呼吸道談起：

- 呼吸道包括：
  - 氣管
  - 支氣管
  - 細小支氣管
  - 肺泡





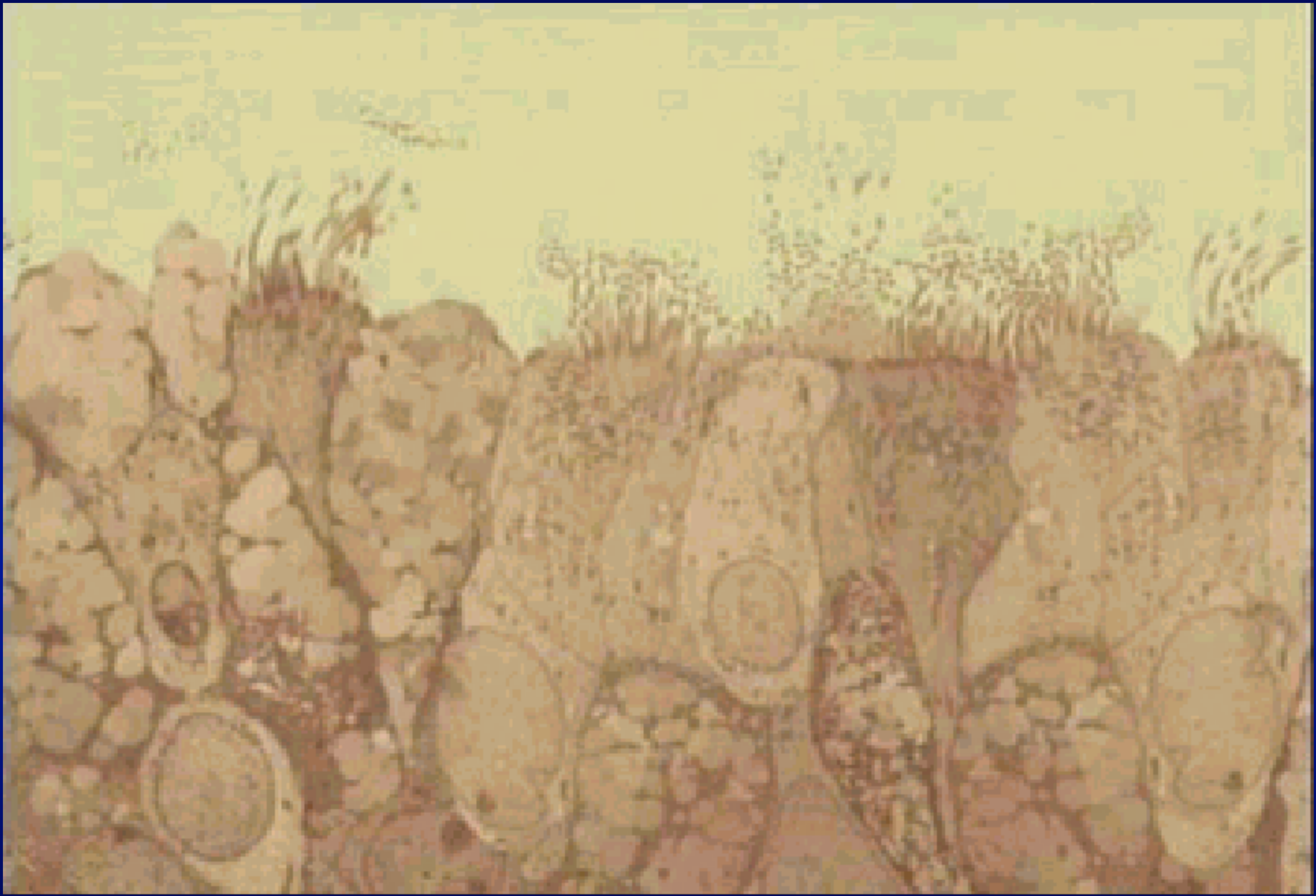
- 氣管之構造包括：

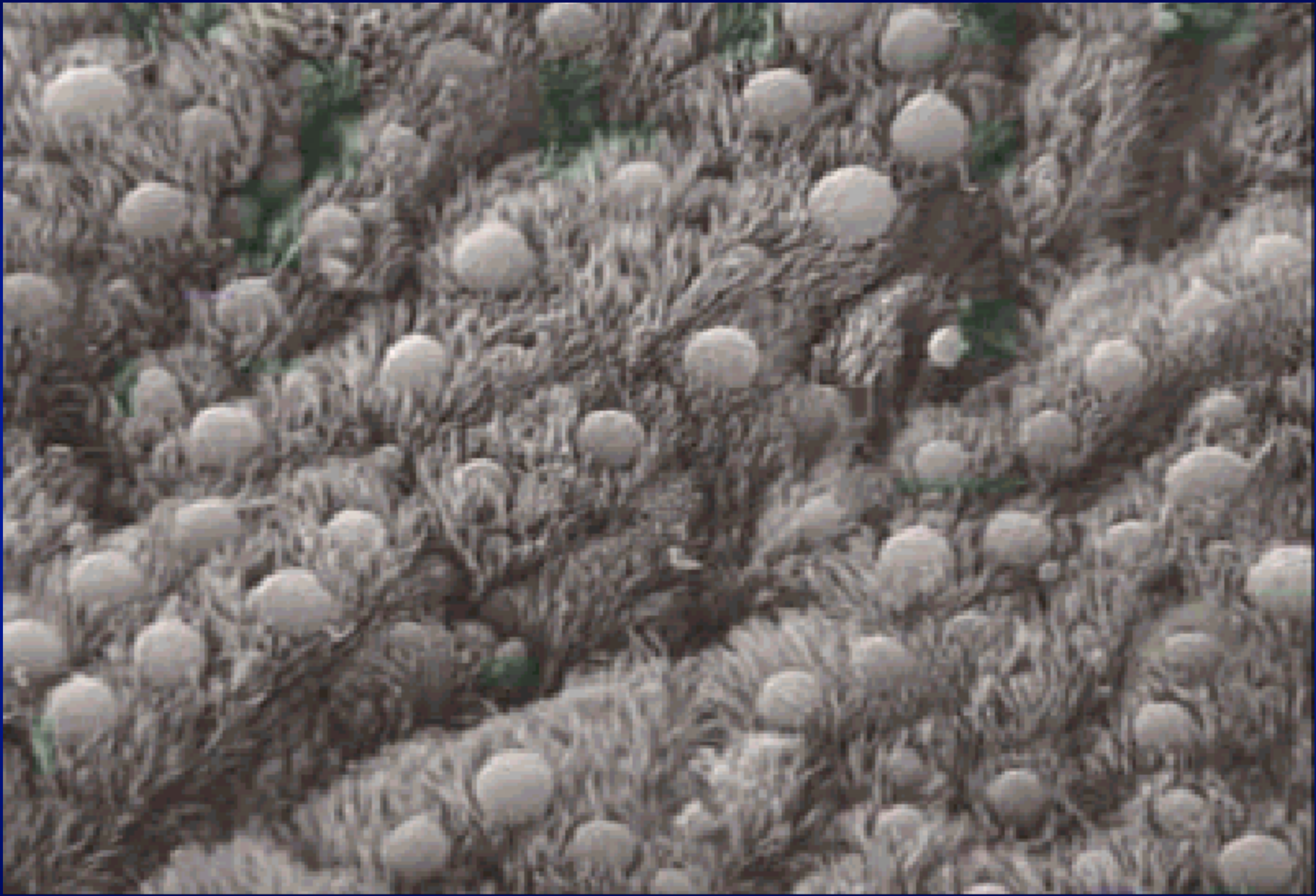
黏膜層〔上皮細胞〕

黏膜下層

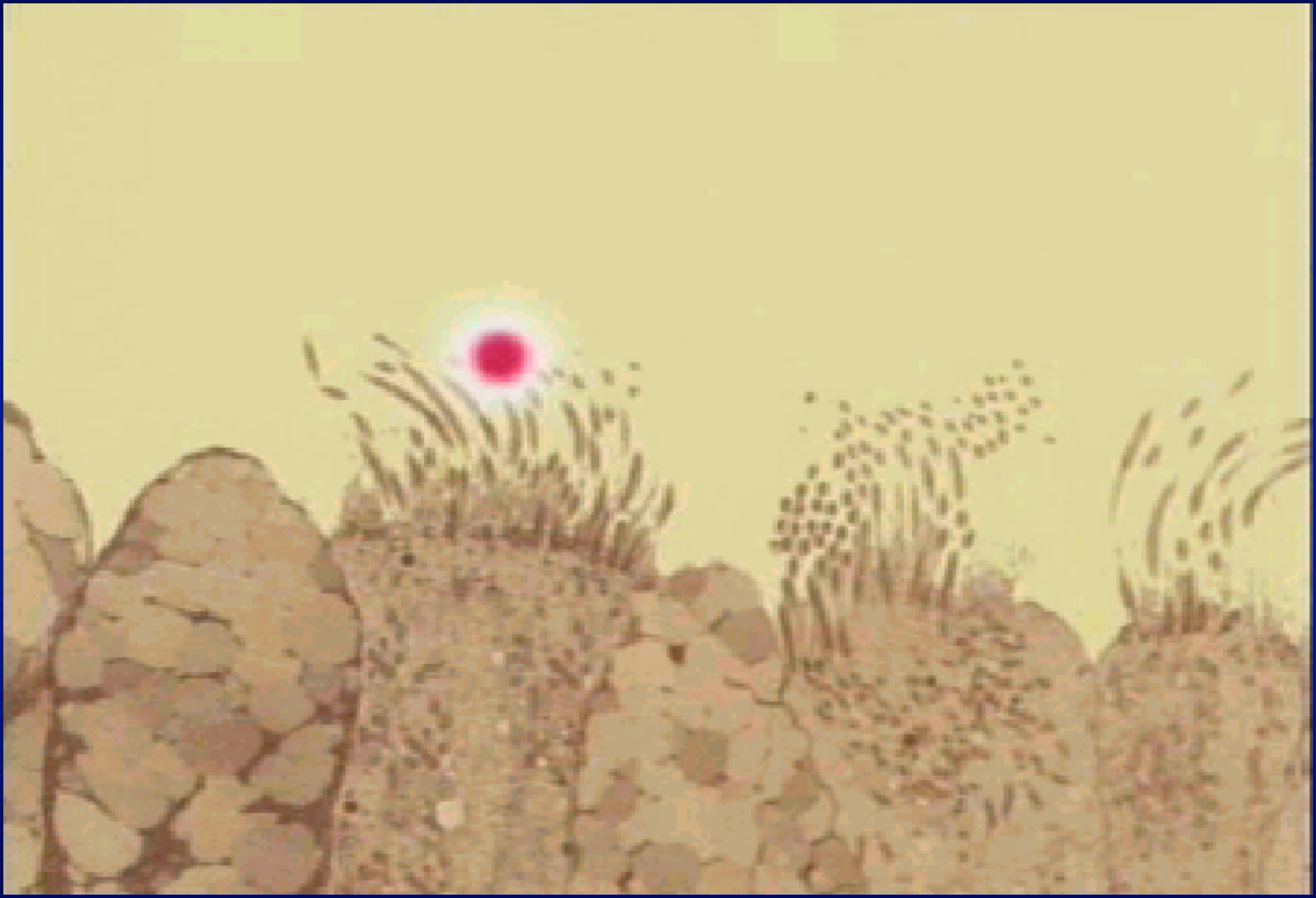
肌肉層

- 上皮細胞之表面有纖毛：負責清掃外來異物〔抗原、過敏原〕。

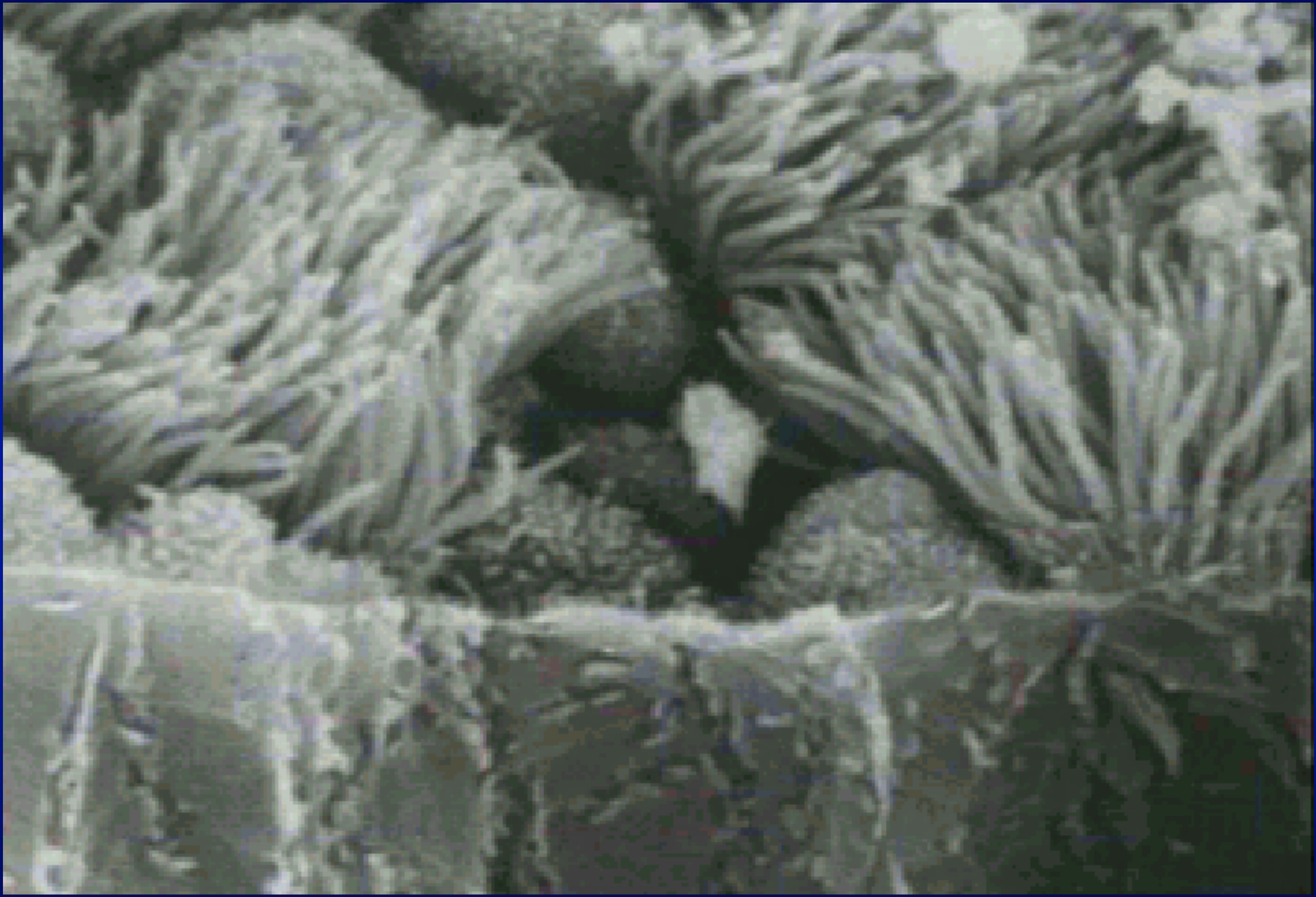


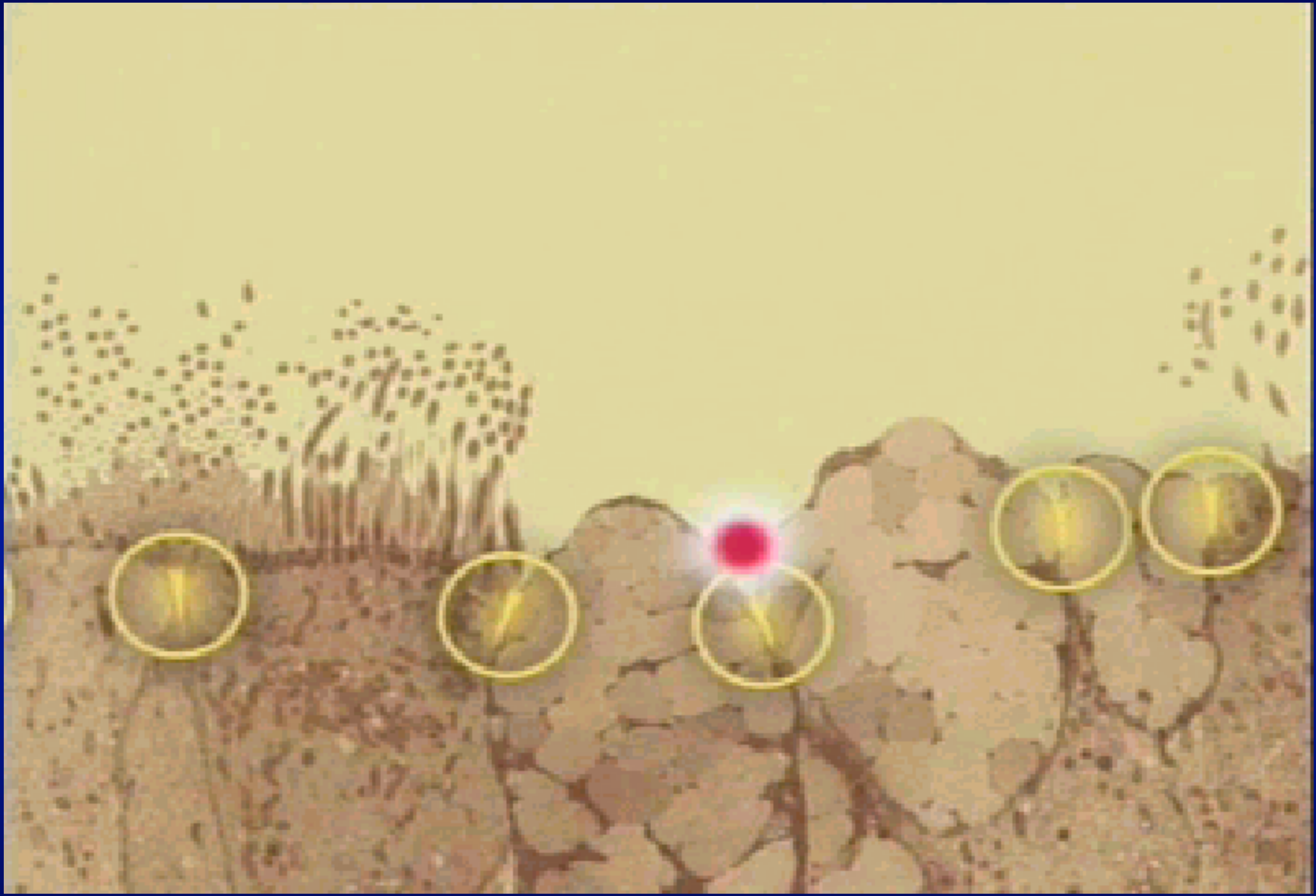


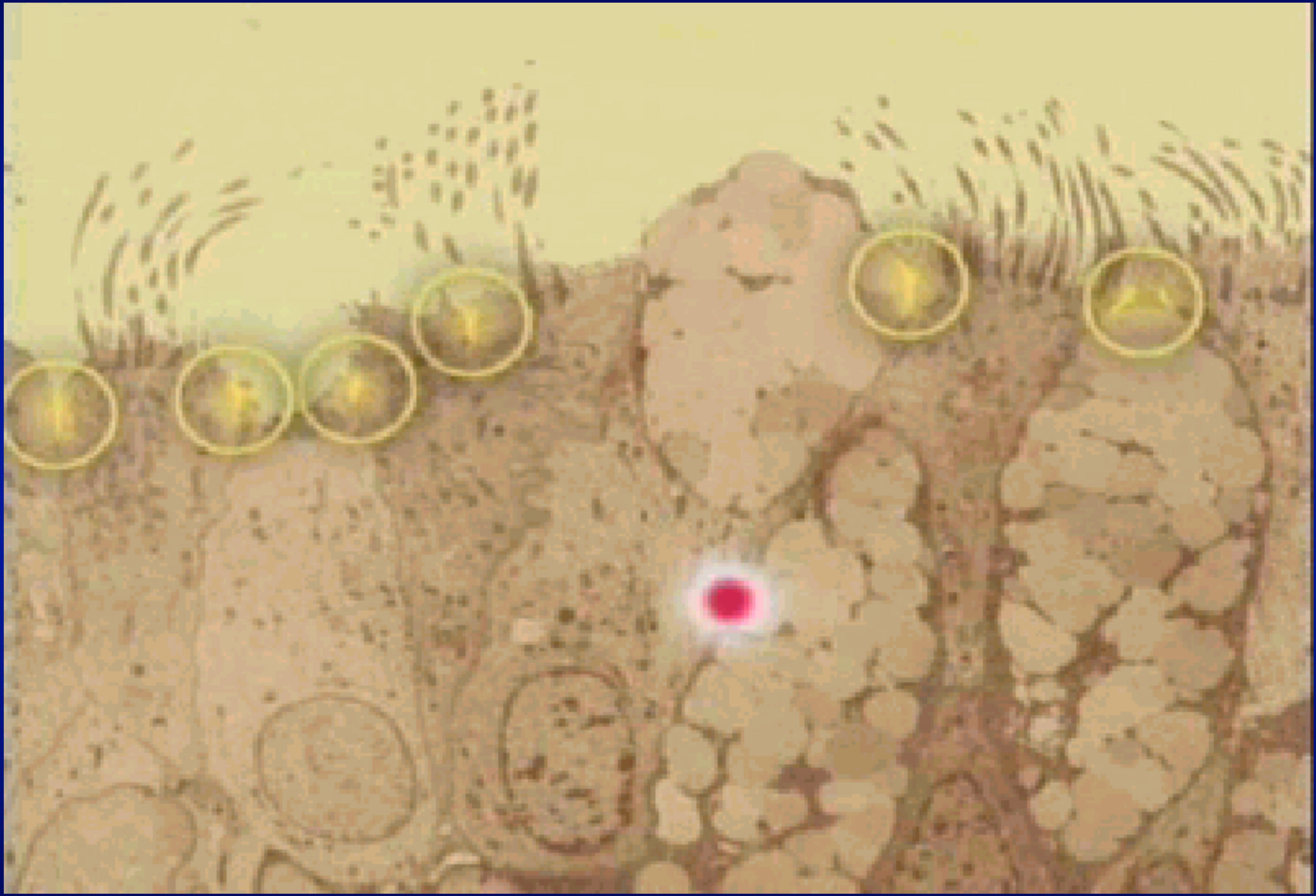
- 如果外來的異物〔抗原、過敏原〕掉落在纖毛上，就會被纖毛清除〔掃除〕。



- 如果外來的異物〔抗原、過敏原〕掉落在細胞與細胞之間的縫隙上，就有可能會向下入侵。



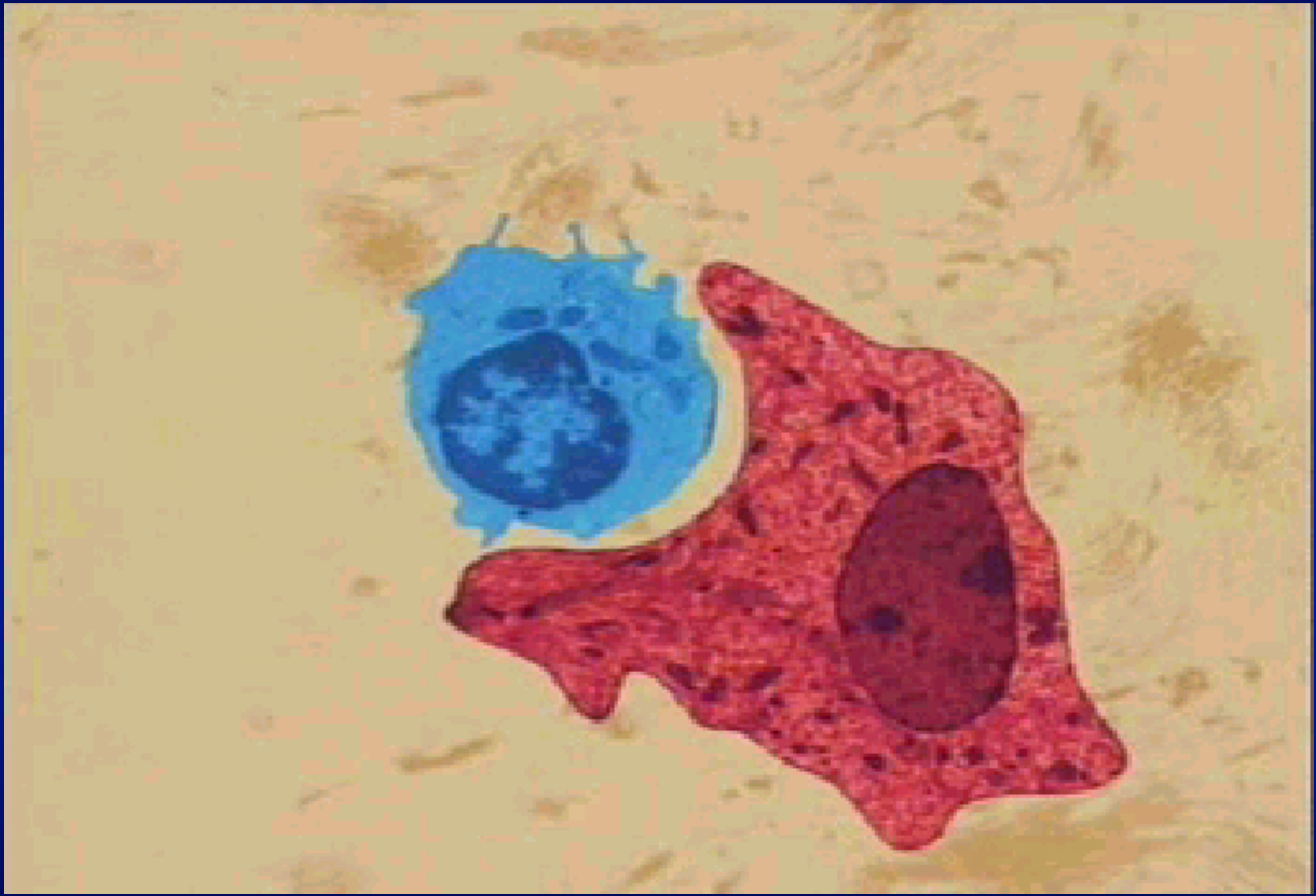




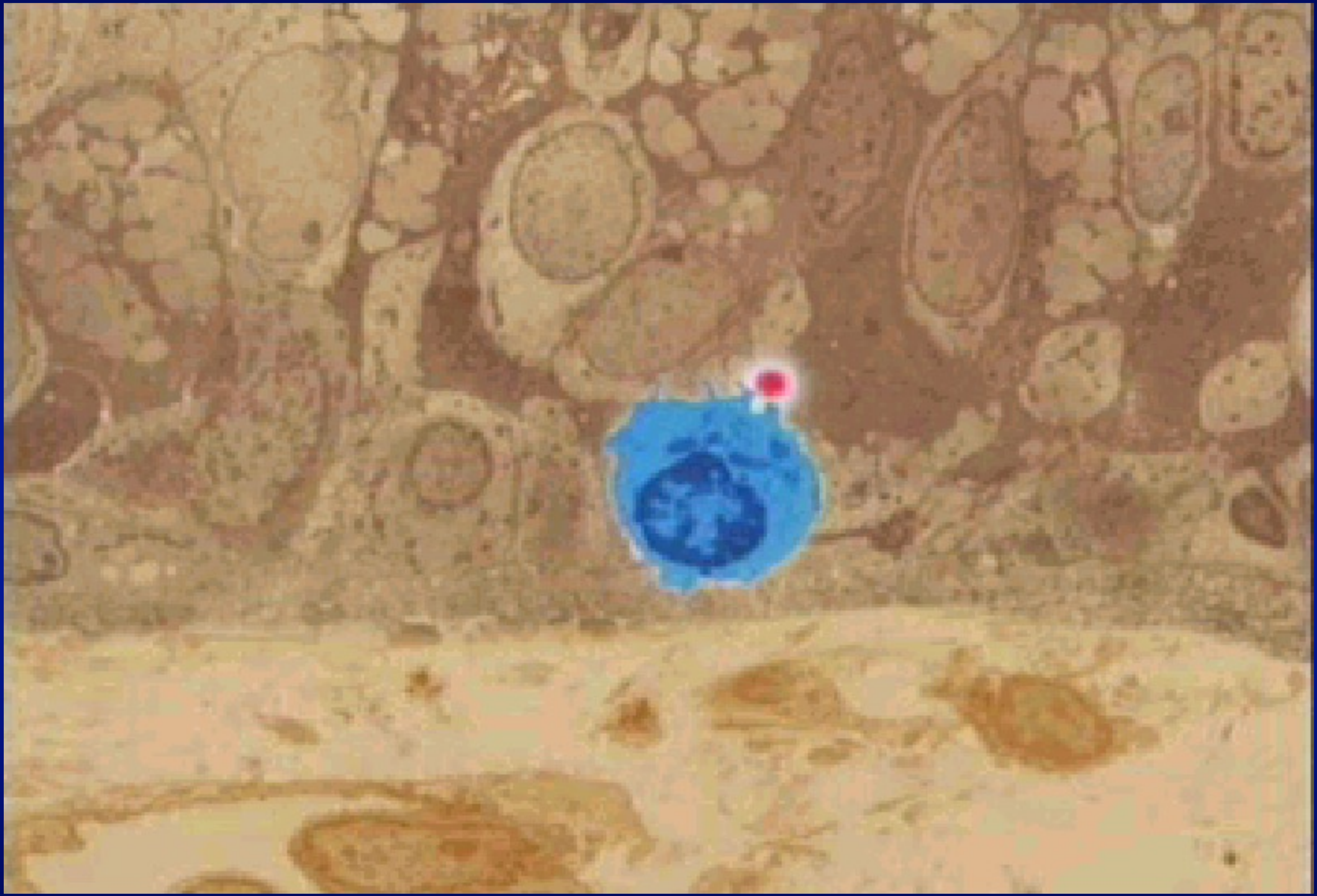
- 抗原、過敏原會被 抗原呈獻細胞(Antigen Presenting Cell)APC所吞噬。

- 原呈獻細胞(APC)會將抗原、過敏原Processing。

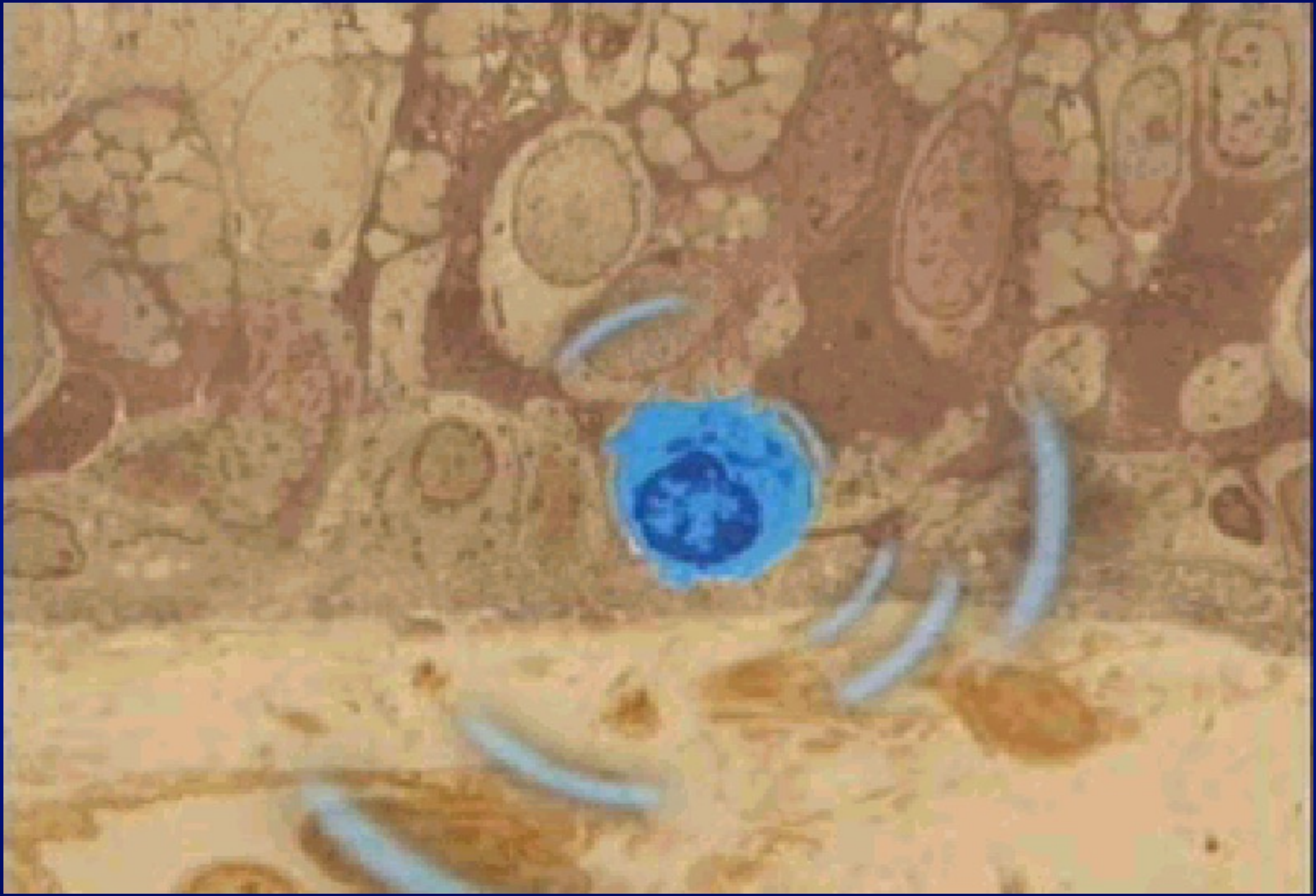
- APC將抗原Processing後，藉著MHC（Major Histocompacicity)將抗原呈獻(Presenting)給T cell。

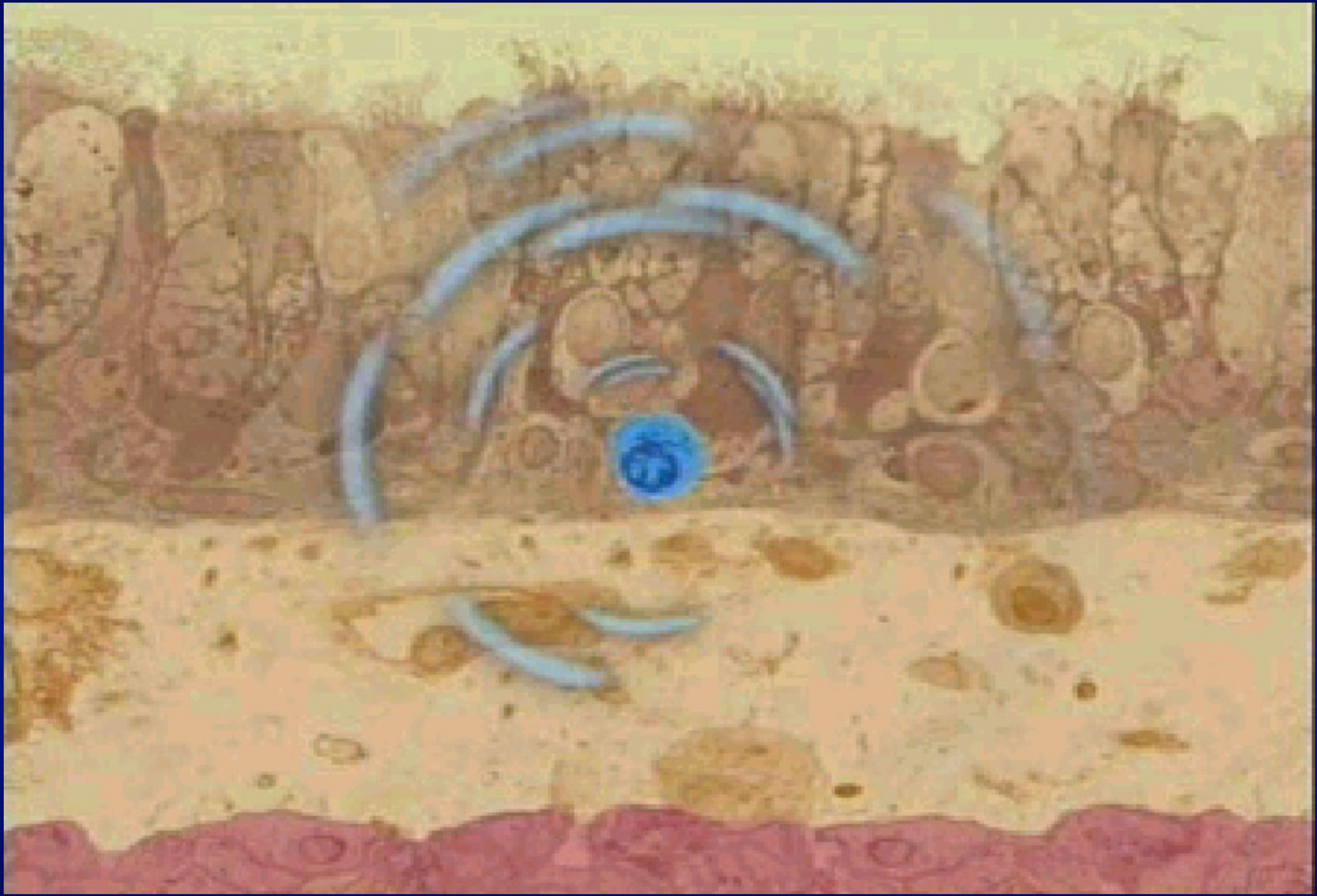


- T cell便會變成Memory cell。
- 若T cell下一次又遇到與原先相同之抗原、過敏原：



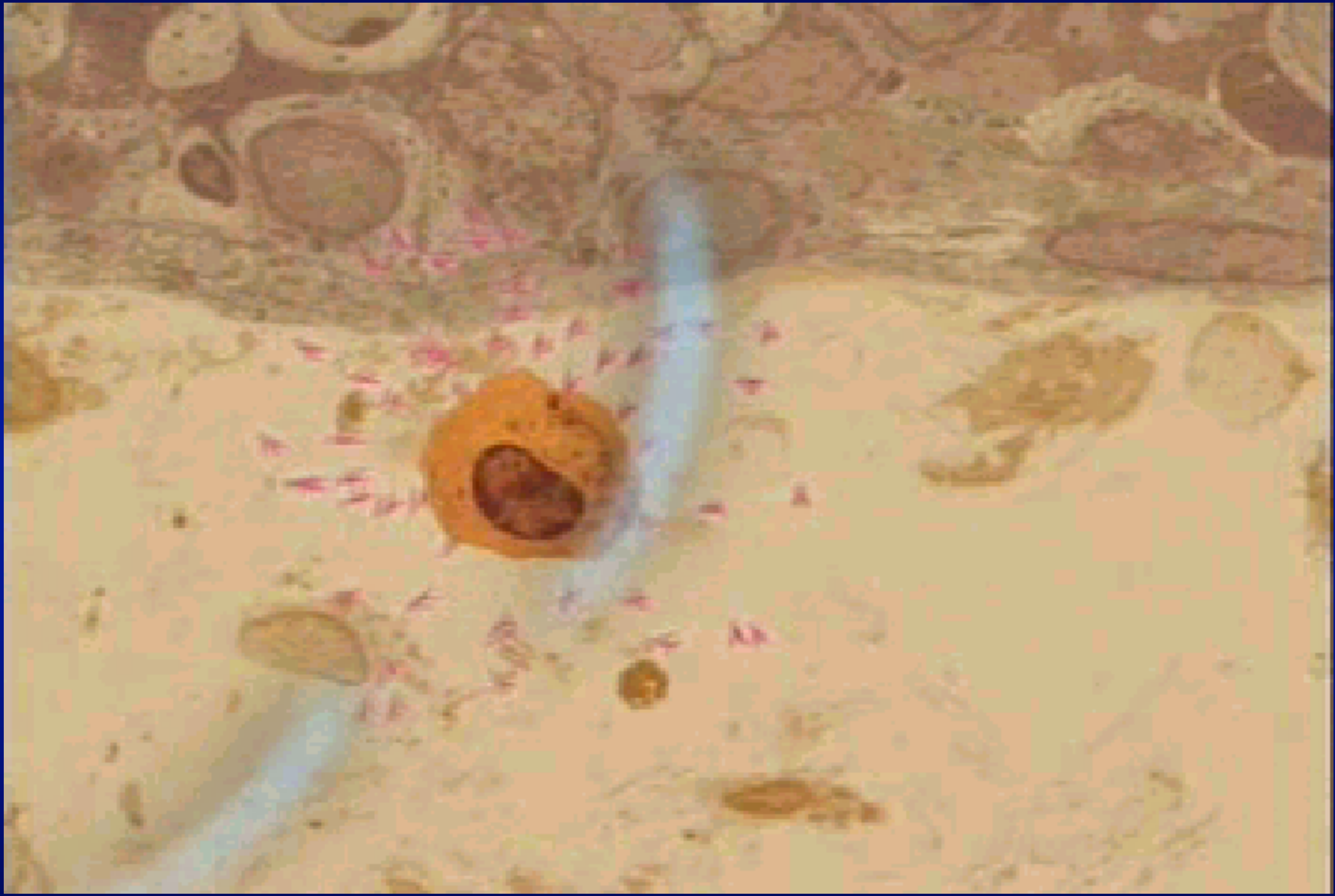
- T cell便會放出大量的Cytokines。



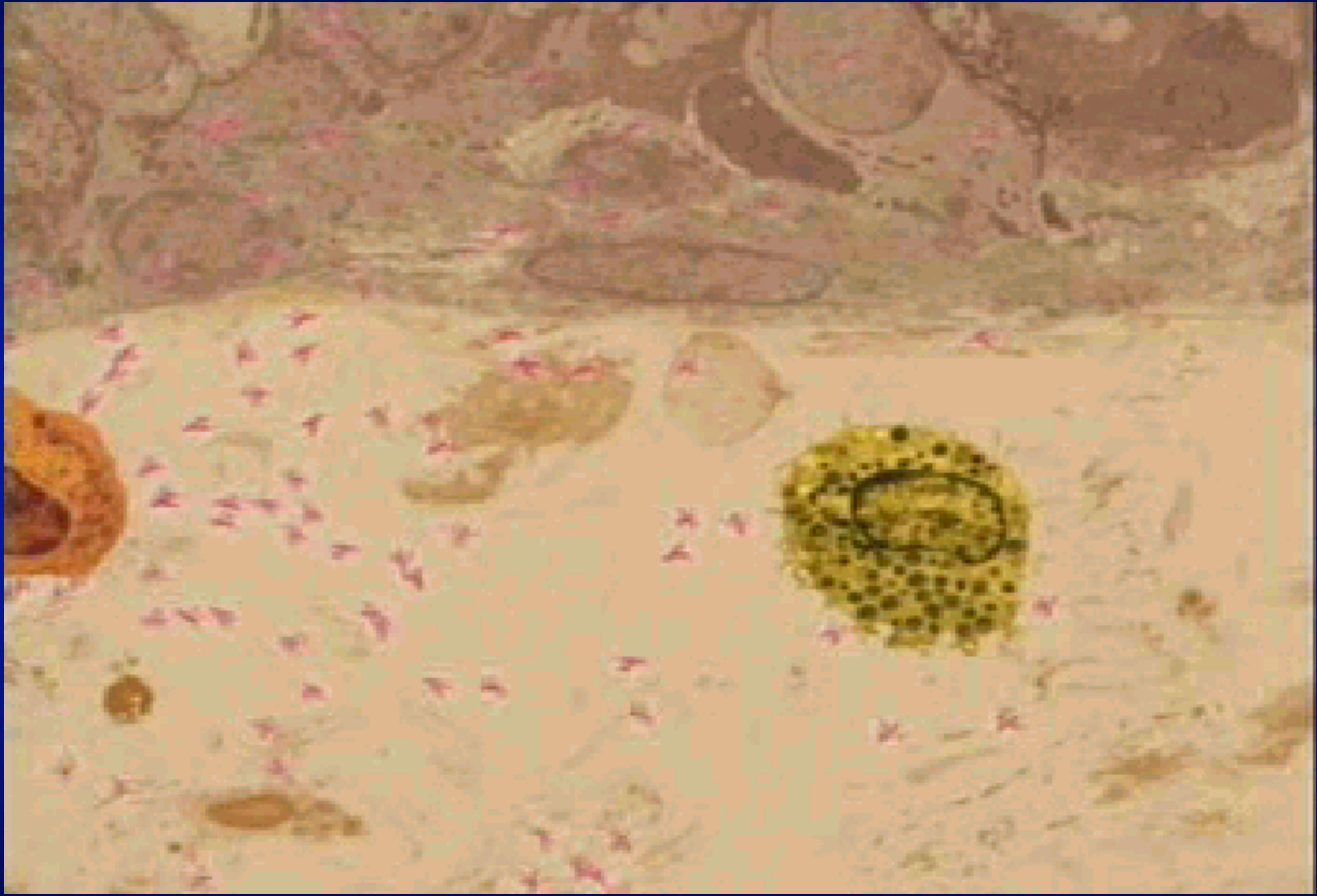


- T cell放出的 Interleukin 4（Cytokine），會刺激 Plasma cell。

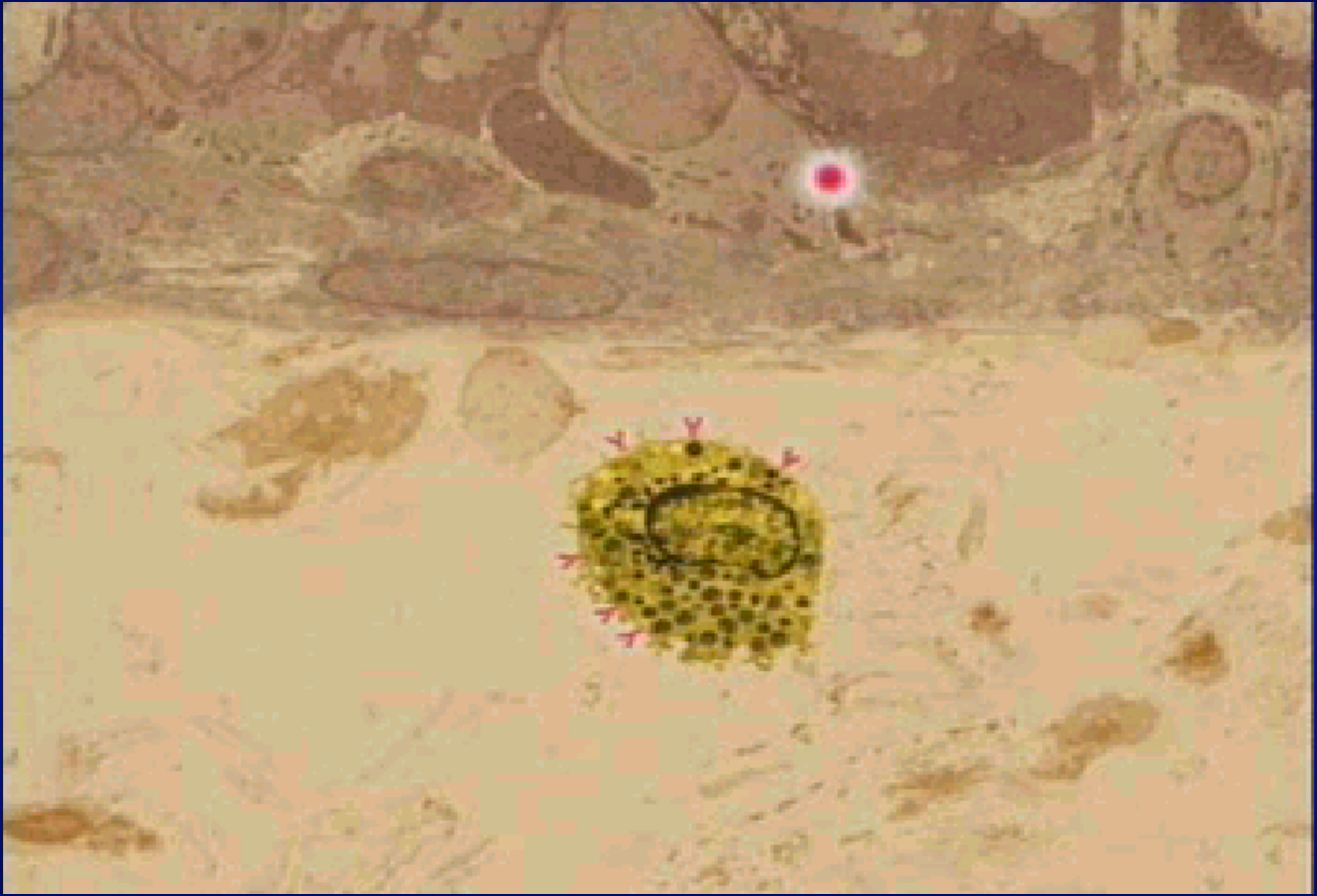
- Plasma cell受IL-4刺激後，會產生大量的Ig E。



- 這些受IL-4刺激大量的IgE，會附著在Mast cell上。

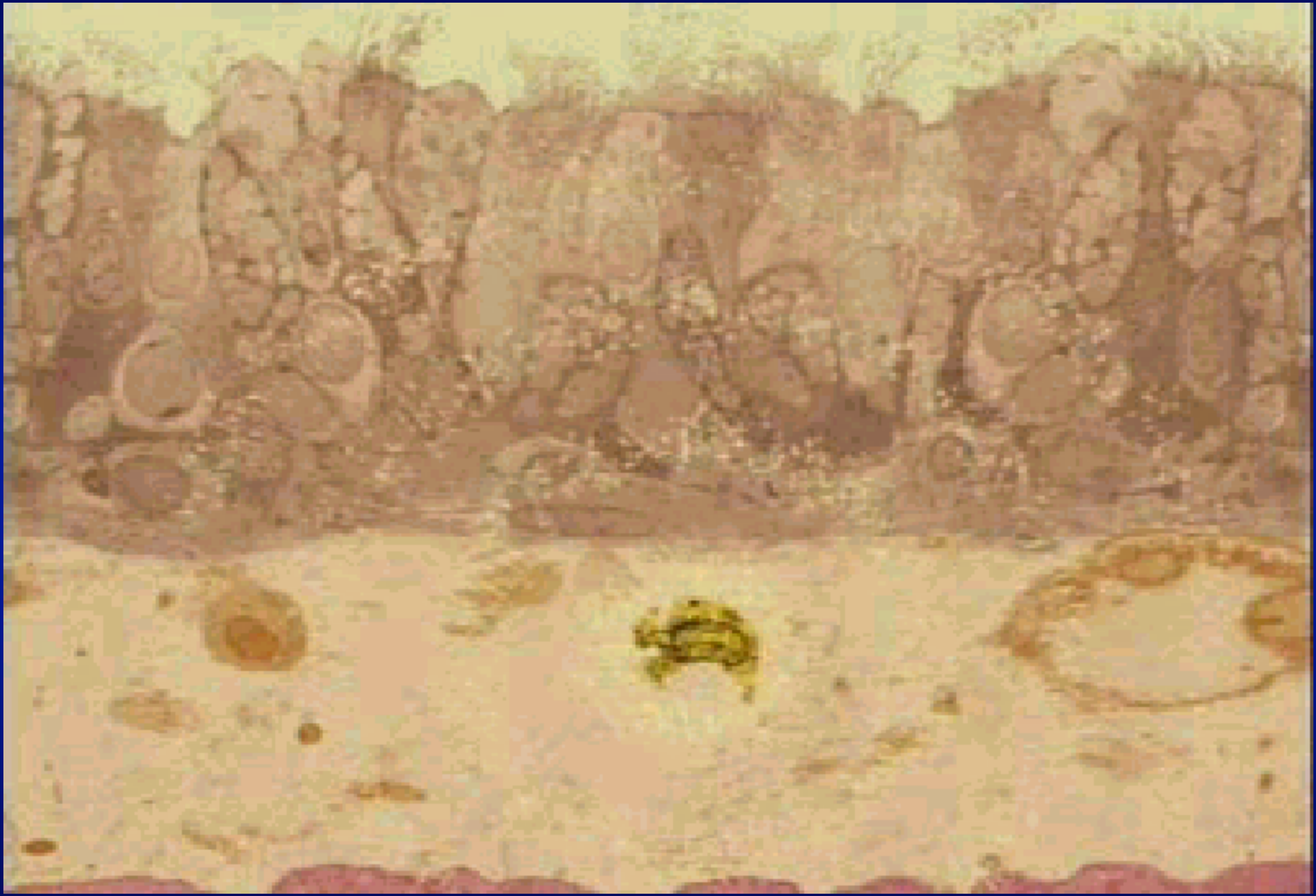


- 若下次Mast cell又受到同一抗原的刺激：



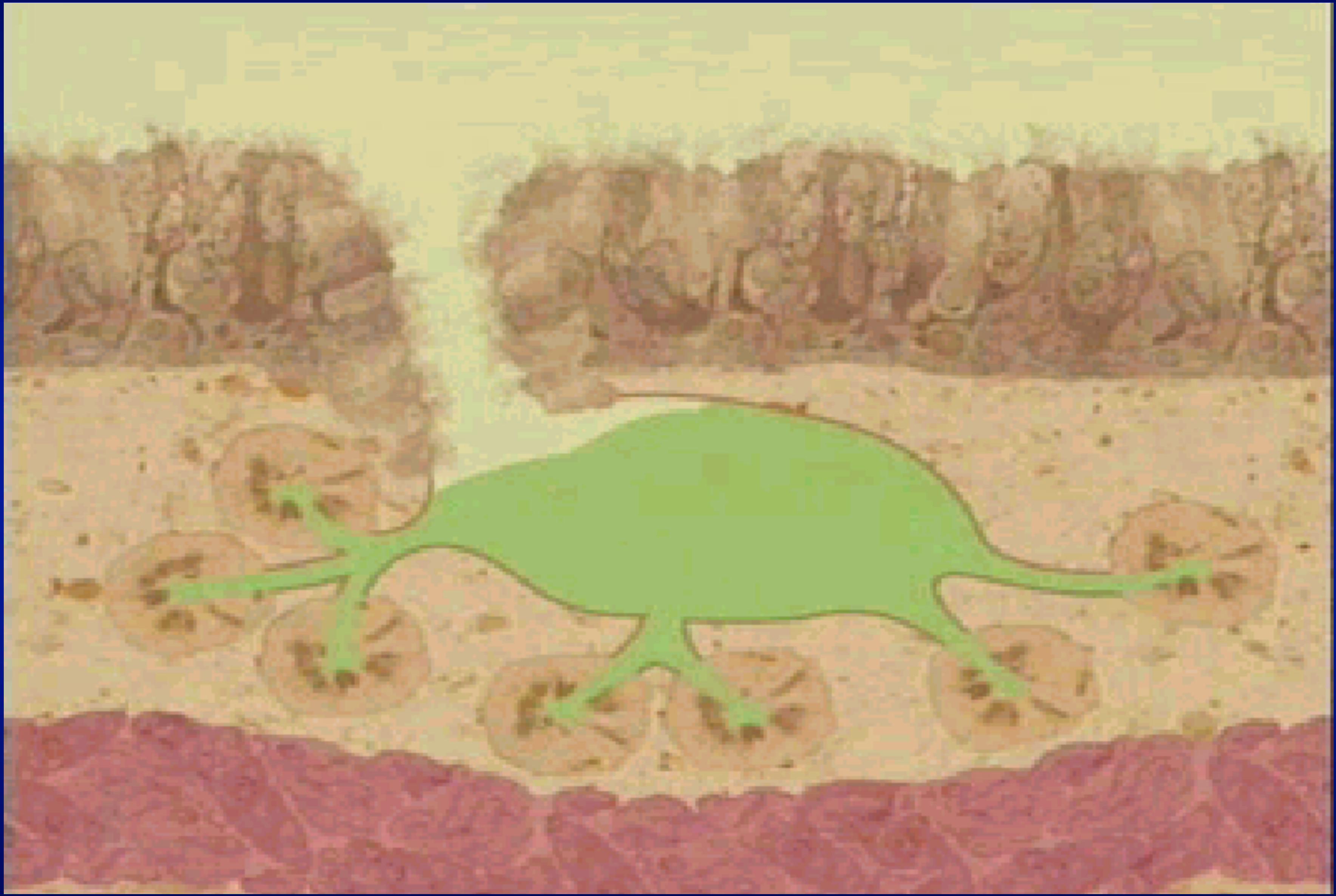
- Mast cell會放出大量的Inflammatorhy mediators，其中，重要的是Leukotriene〈白三烯素〉。

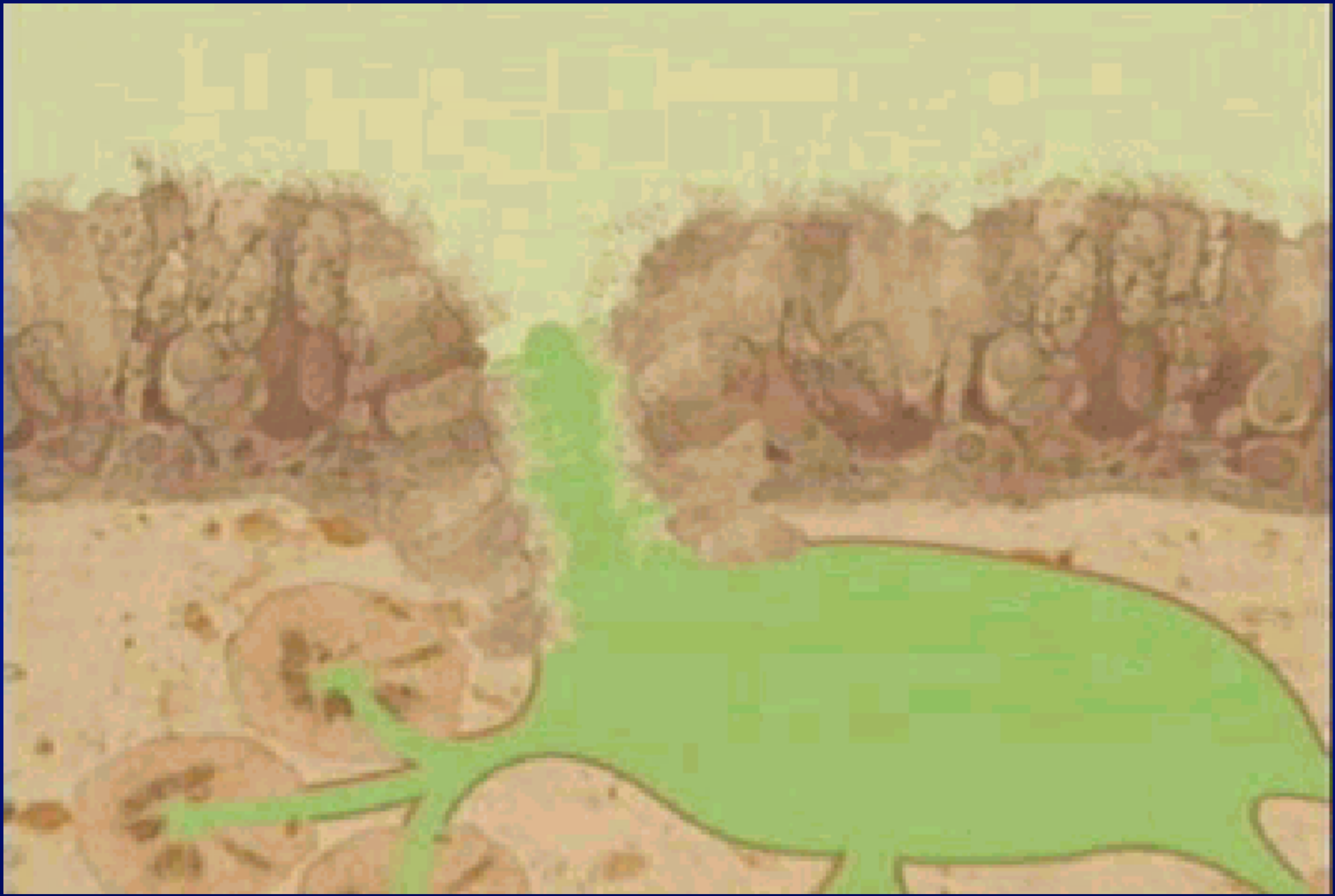
- Leukotriene〈白三烯素〉會在氣管壁造成嚴重的發炎反應。



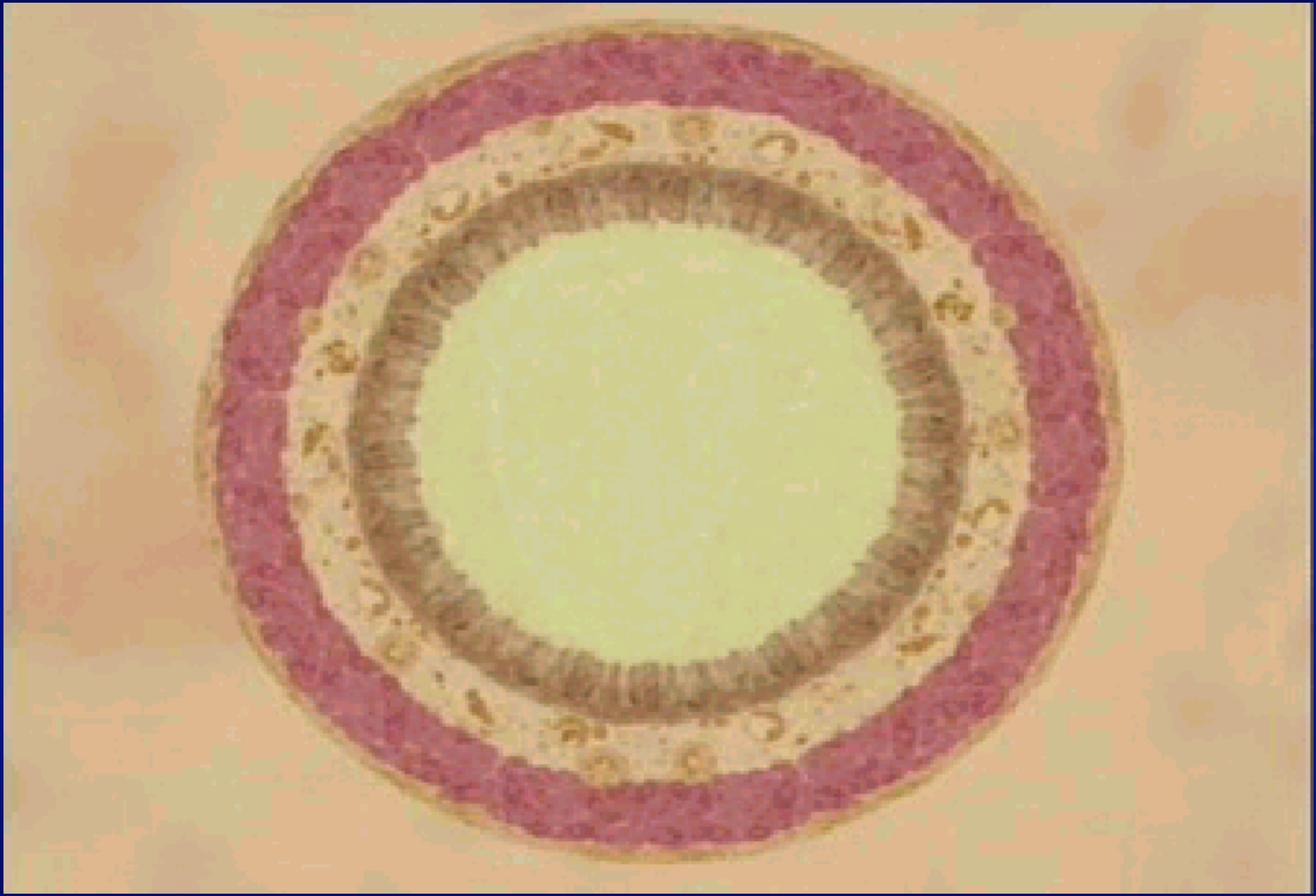
- 另外，嗜依紅性白血球(Eosinphil cell)也會造成上皮細胞的發炎、破壞。

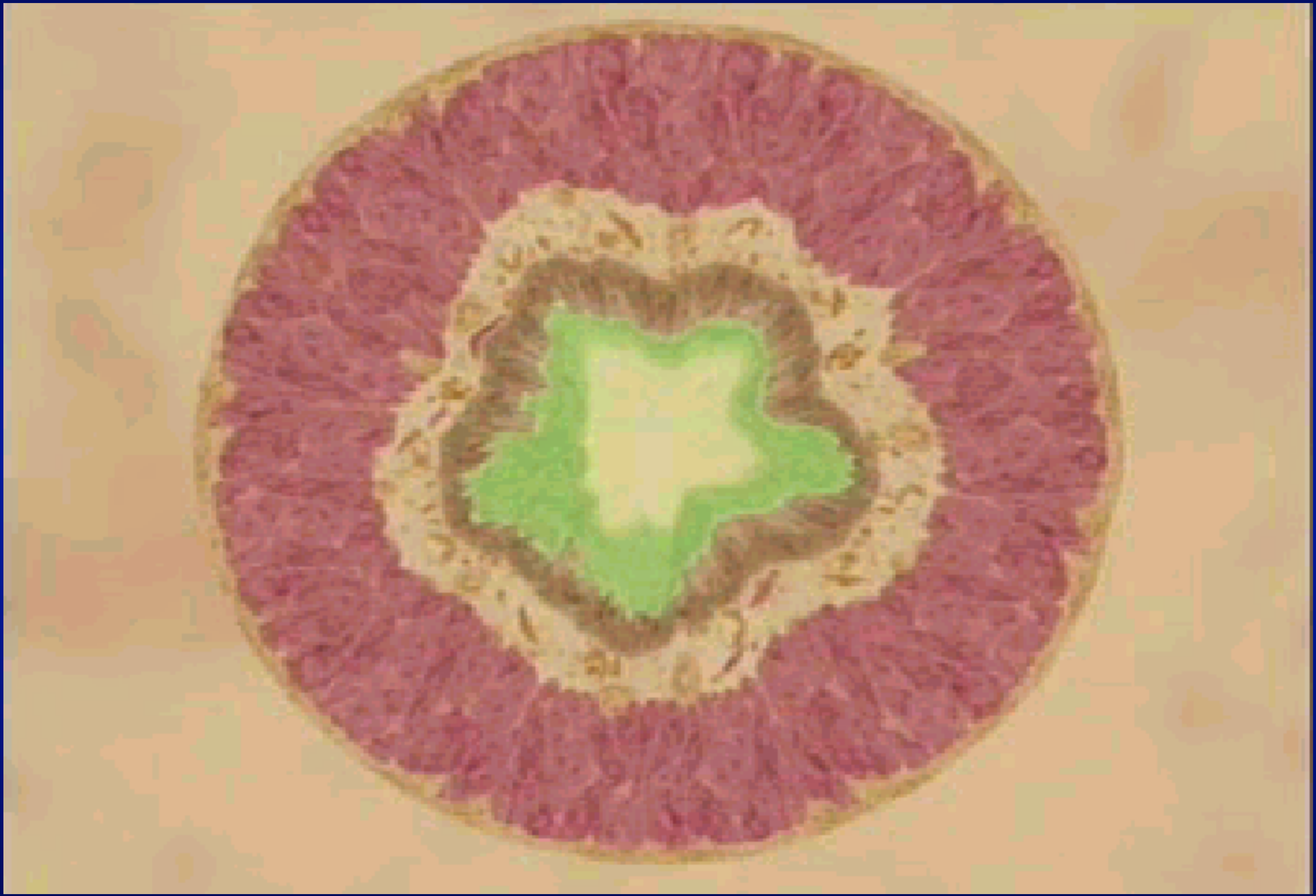
- 除了發炎反應外，另伴隨有黏液之大量分泌。

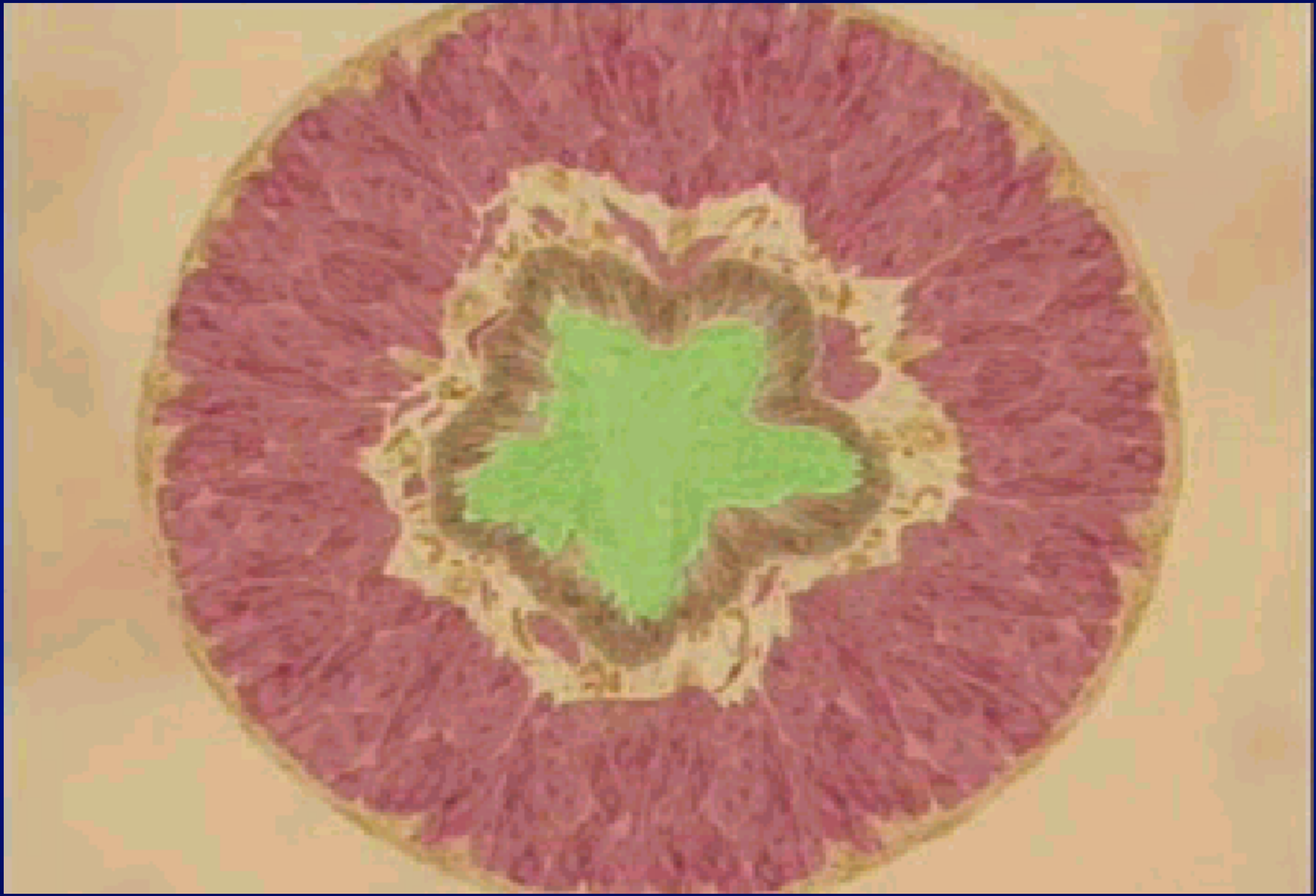




- 接下來，我們來看看氣喘**急性發作**時的連續圖：







- 嚴重時，還會因窒息而死亡。

- 談完氣喘的病理變化後，接下來，我們要討論氣喘病的臨床表現。

氣喘的定義

- 氣喘是因為呼吸道的慢性發炎反應
- 合併急性支氣管的收縮

氣道壁的腫脹

慢性黏液栓塞

氣道壁的變形

所以，氣喘是：

- 氣喘：是呼吸道慢性發炎反應疾病
- 當急性發作時：由於支氣管收縮，所以會造成呼吸困難的症狀，嚴重時還會致命。

- 其症狀包括：

呼吸困難

喘鳴聲

胸悶

咳嗽等症狀

- 現在世界上有一億人口罹患氣喘病。
- 根據衛生署的報告：氣喘病已於九十年進入十大死亡原因之一。

- 有鑑於此，世界衛生組織(WHO)與美國國家科學院合作成立：
- 全球氣喘創議組織〈Global Initiative for Asthma〉GINA

- 其中，最重要的工作是：編寫『氣喘診療指引』。

- 氣喘診療指引中，最重要的是：依症狀的嚴重度，將氣喘分成四級：

第一級：輕度漸歇性

第二級：輕度持續性

第三級：中度持續性

第四級：重度持續性

- 並且，並依分級來訂定治療原則。

氣喘之分級

1. 慢性氣喘嚴重度的分級

可分4級	白天症狀	夜間症狀	尖峰呼氣流速 (% 個人最佳值)	尖峰呼氣流速變異度
第一級：輕度間歇性	<1/週	≦2/月	PEF > 80%	<20%
第二級：輕度持續性	≧1/週	>2/月	PEF > 80%	20-30%
第三級：中度持續性	每天	>1/週	PEF 60-80%	>30%
第四級：重度持續性	持續	經常	PEF < 60%	>30%

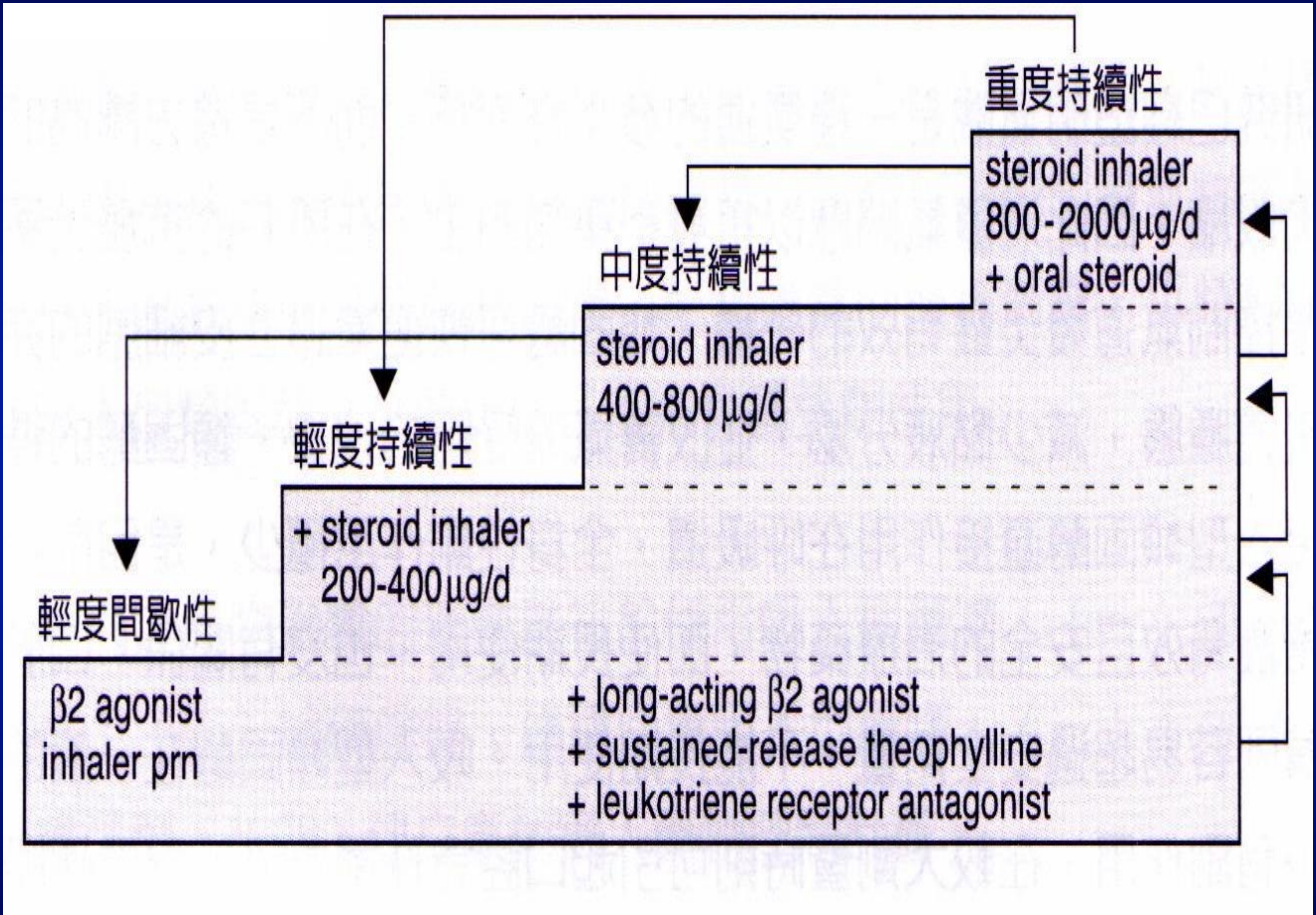
*任一級均有可能有輕到重度之惡化

monaghan
BEST
RESET

氣喘治療之三大方針

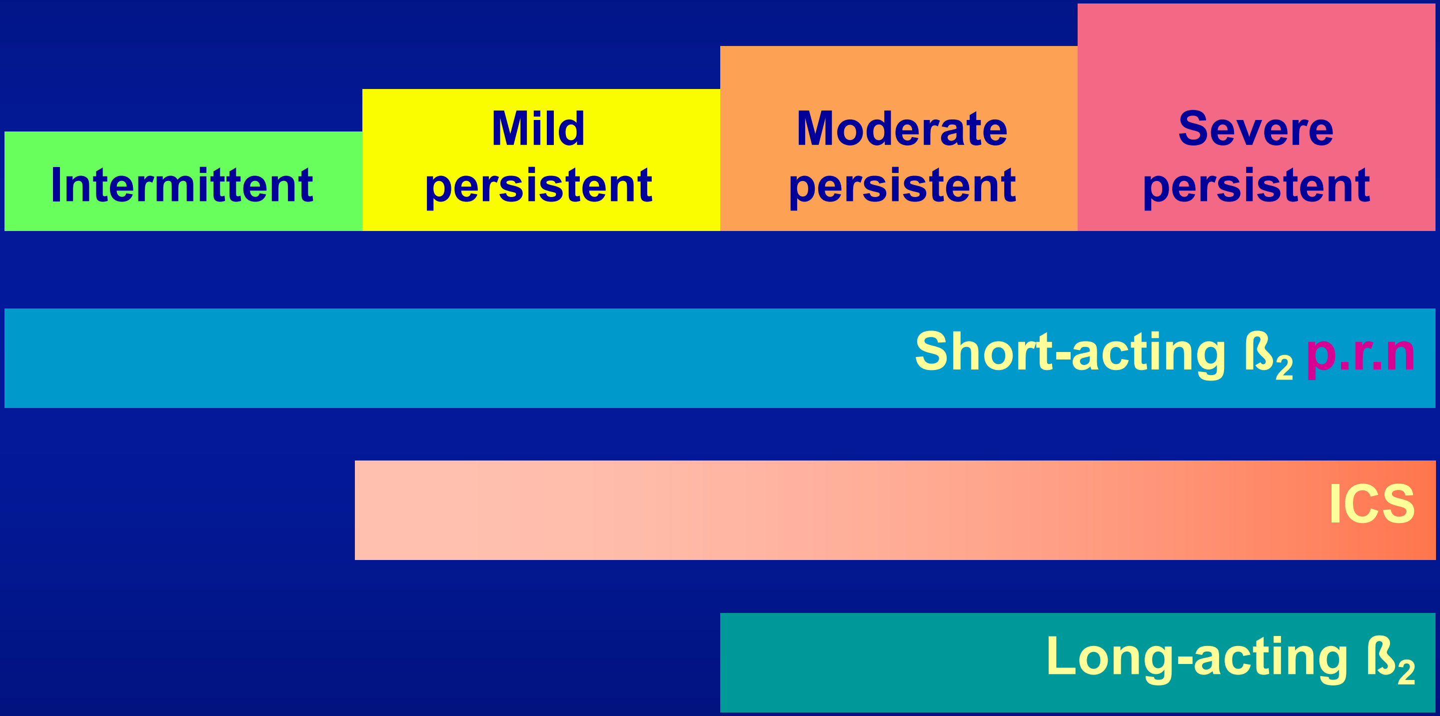
- 環境控制
- 藥物治療
- 減敏療法

氣喘的藥物治療



重度持續性
steroid inhaler
800-2000μg/d
+ oral steroid
中度持續性
steroid inhaler
400-800μg/d
輕度持續性
+ steroid inhaler
200-400μg/d
輕度間歇性
β2 agonist
inhaler prn
+ long-acting β2 agonist
+ sustained-release theophylline
+ leukotriene receptor antagonist

GINA (Global Initiative for Asthma) guidelines 2004



J Bousquet Berlin 2004

氣喘治療藥物的分類

1. 急救緩解藥物
2. 控制發炎藥物

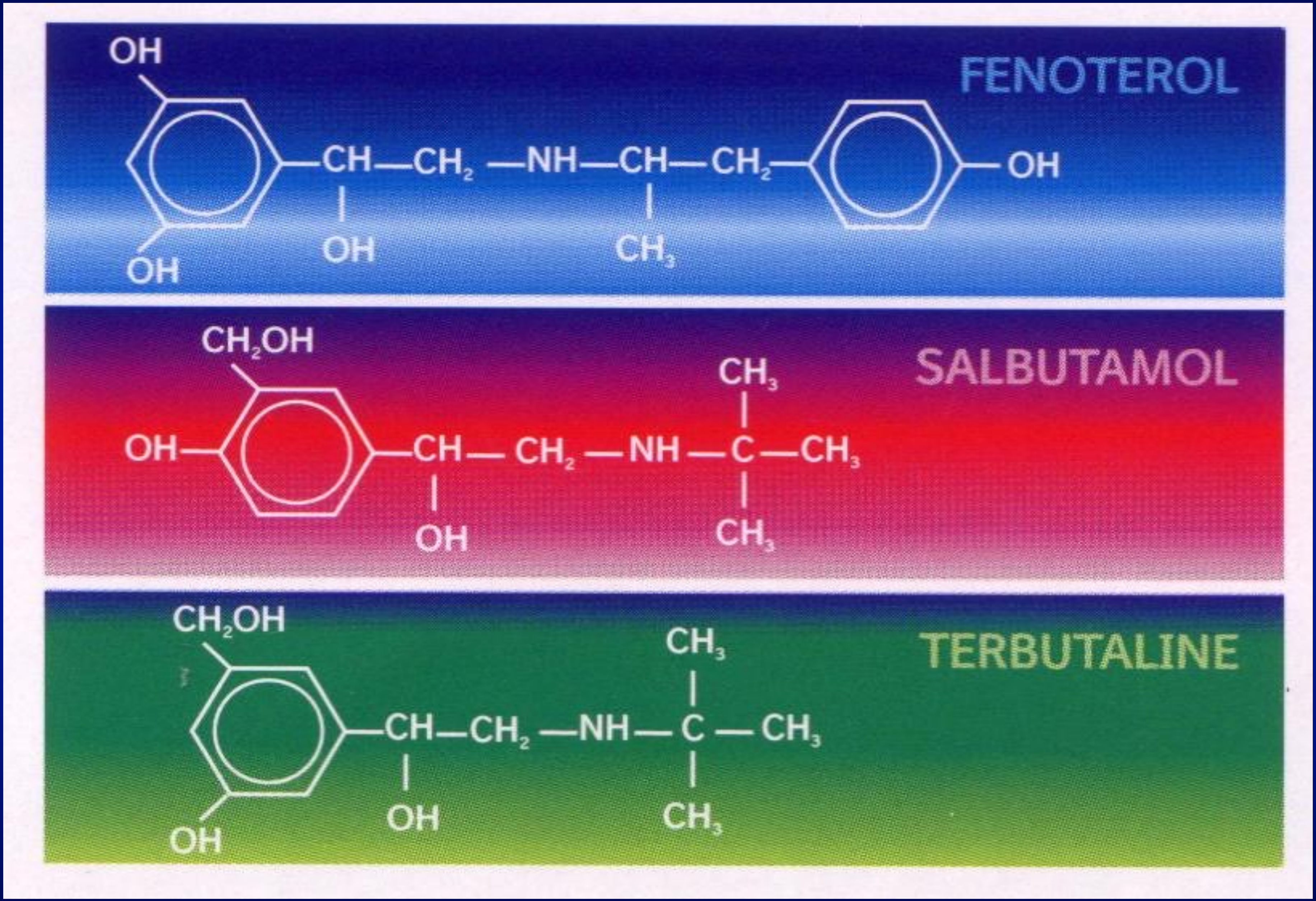
急救緩解藥物

- 為支氣管擴張藥物
- 包括：

  乙二型交感神經興奮劑

  抗膽鹼製劑

  茶鹼製劑


FENOTEROL
OH
CH—CH2 —NH—CH—CH2—
OH
OH
CH3
OH
SALBUTAMOL
CH2OH
CH3
OH—
CH— CH2 —NH —C—CH3
OH
CH3
TERBUTALINE
CH2OH
CH3
CH—CH2 —NH— C — CH3
OH
CH3
OH

Meptin
Meptin
Meptin

➤一天二次，一次1劑量

控制發炎藥物

- 主要在降低支氣管黏膜之炎症反應。

控制發炎藥物

- 包括：

1.Steroid〈類固醇〉：

〈吸入劑型、口服劑型、針劑〉

2.Intal〈因達永樂〉：

〈吸入劑型〉

3.Leukotriene Antagonist〈白三烯素接受體抑制劑〉

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
KEEP OUT OF REACH OF CHILDREN
Flixotide Accuhaler
Insufflation
Each blister contains 100 micrograms of
FLUTICASONE PROPIONATE
60 blisters
J104528
Flixotide 250
PRESCRIPTION ONLY MEDICINE
Flixotide 125
Flixotide 50
inhaler

MSD
5 mg Chewable Tablets
美商默沙東藥廠樣品
PAEDIATRIC
SINGULAIR®
montelukast sodium
28 Tablets
Calendar Pack

吸入型藥物之種類

- 霧化劑
- 加壓式定量噴霧吸入器
- 呼吸驅動式定量噴霧吸入器
- 乾粉吸入器

加壓式定量噴霧吸入器

Glaxo
SERVENT
Inhaler
Contains
25 micrograms salmeterol
(as xinafoate)
per actuation
60 metered actuations
Glaxo
Serevent Inhaler
Serevent
Inhaler
Glaxo

● 一天二次，一次2噴

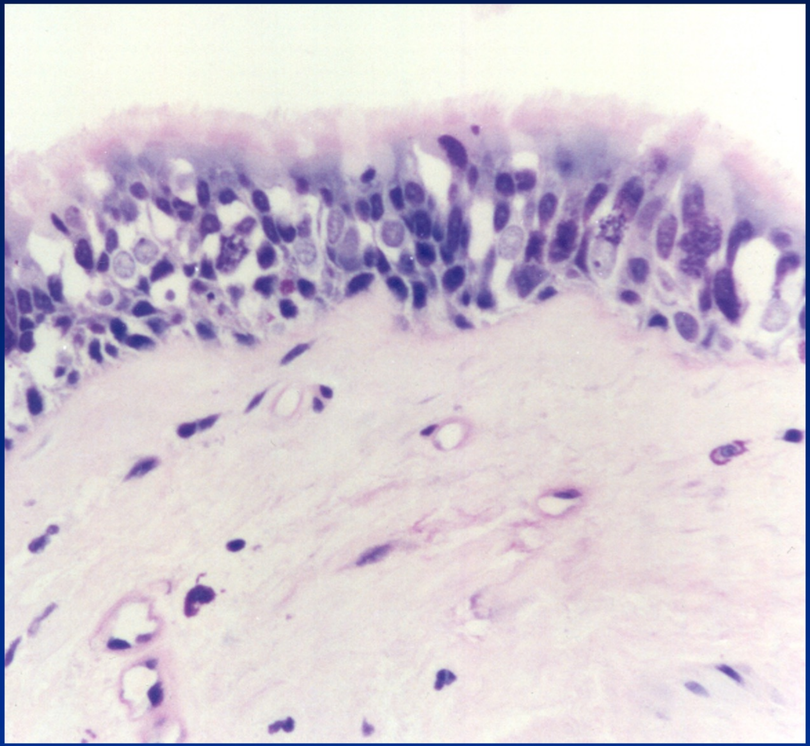
呼吸驅動式定量噴霧吸入器

Turbuhaler

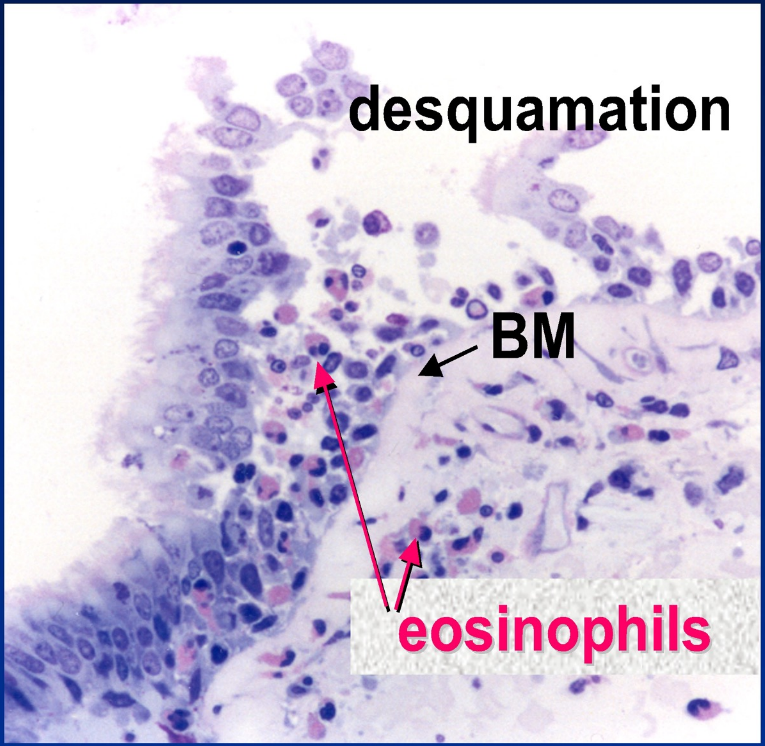
乾粉吸入器

Flixotide
Trade Mark
Accuhaler
Trade Mark
Powder for inhalation
Each inhalation contains 250 microgram
fluticasone propionate
1 Accuhaler containing
Trade Mark
60 inhalations
GlaxoWellcom
GlaxoWellcome
FLIXOTIDE
Accuhaler
250
J105859

Inflammation in Asthma

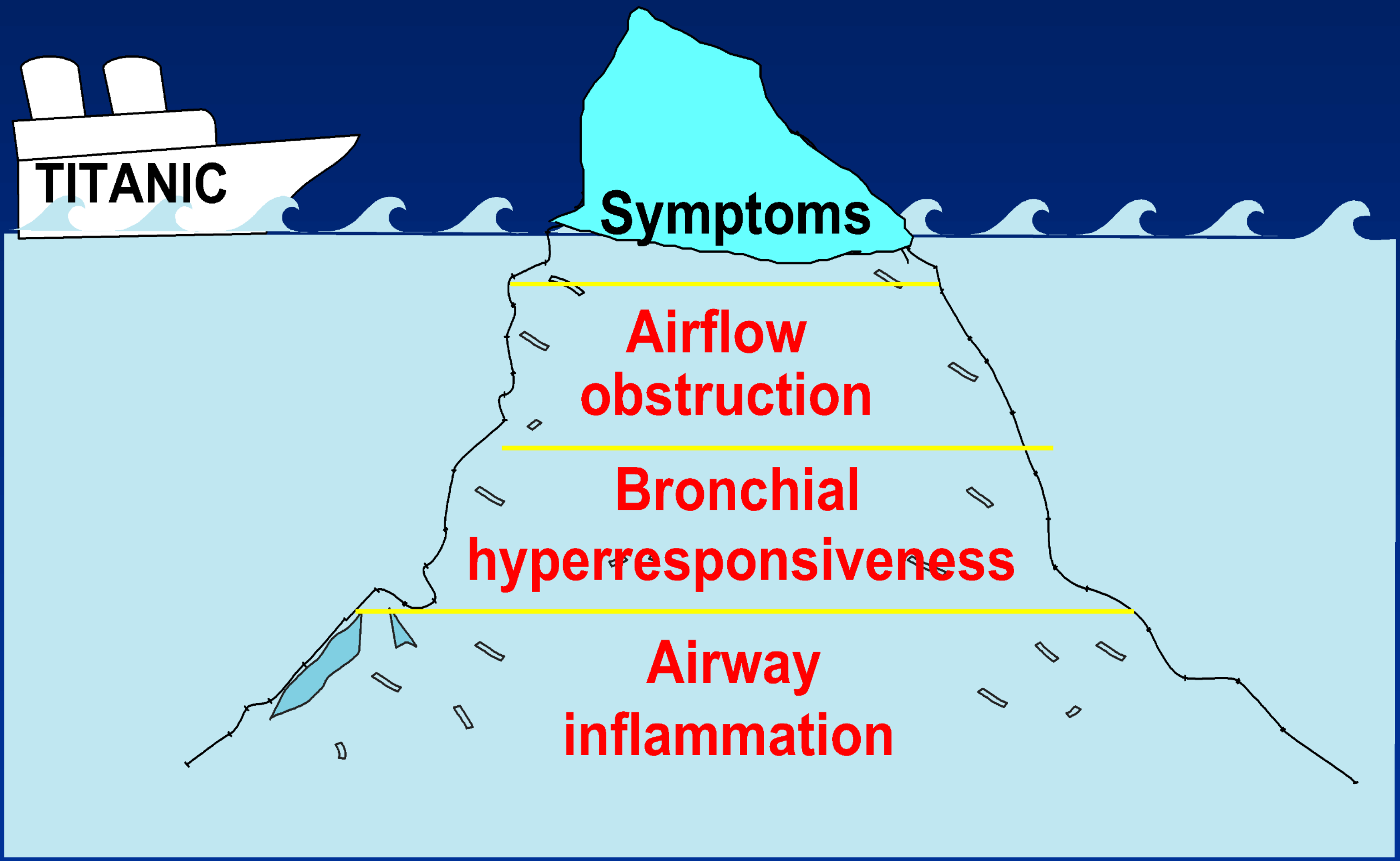


Normal



Asthma

The “Tip” of the Iceberg



氣喘治療藥物

1. Cromolyn sodium (Intal)
2. Steroids
3. Xanthine
4. β 接收體活化劑
5. Sympathomimetices Used in Asthma
6. Leukotriene Inhibitors
7. Muscarinic receptor 拮抗劑

氣喘治療藥物

1. Cromolyn sodium (Intal)
   - 作用機轉
     - 防止肥大細胞(mast cells)因抗原抗體相互作用所引起的Ca2+ influx，進一步抑制histamine和leukotrienes釋放
   - 臨床使用
     - **預防氣喘**發作藥。預先服用Cromolyn或Nedocromil可阻斷運動和 aspirin所引起的支氣管收縮且能預防工廠污染原引起的支氣管痙攣
   - 副作用
     - 在於局部的吸入區，易引起喉頭刺激、咳嗽、口乾、胸悶等。此現象可先以β2-agonist來避免之

2. Steroids

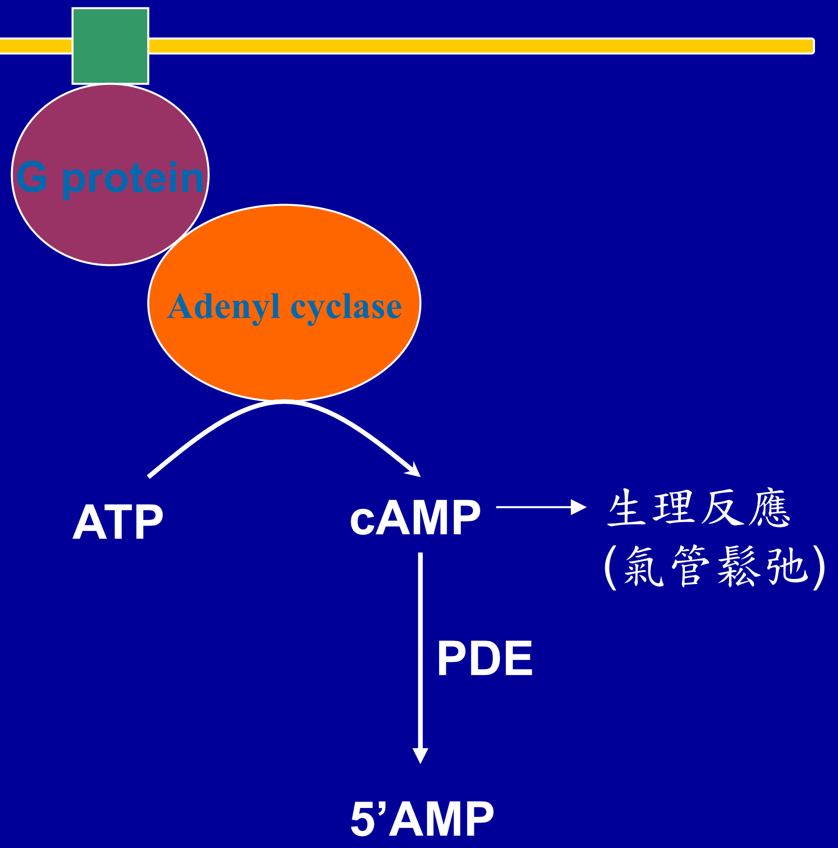
- 作用機轉：抑制PLA2的活性，而阻斷PGs, LTs合成
  - Beclomethasone(Beclomet)
  - Triamcinolone
  - Prednisolone (最常用口服類固醇)
  - Hydrocortisone (最常用靜脈注射類固醇)
  - Aerosol corticosteroids

    Fluticasone (Flovent)

3. Xanthine

- Theophylline
- Aminophylline

(Theophylline＋Ethylenediamine)



4. β作用劑

- Isoproterenol (Aleudrine)
- Salbutamol (Ventolin)
- Terbutaline (Bricanyl)

5. Sympathomimetices Used in Asthma

- Albuterol (Ventolin)

試題

(B) 7. 下列何者為治療急性氣喘之最佳藥物？

(A) Cromolyn　　(B) Terbutaline

(C) Theophylline　　(D) Isoproterenol

6. Leukotriene Inhibitors

- Montelukast (Singulair、欣流)

7. Muscarinic receptor 拮抗劑

- Ipratropium

試題

(C) 8. 支氣管氣喘(Bronchial Asthma)可用下列藥物，請指出不適宜的一種

(A) Epinephrine

(B) Ephedrine

(C) β-adrenergic blocking agent

(D) Aminophylline

試題

(A) 9.下列藥物可使支氣管平滑肌收縮，加重氣喘的症狀

(A) β-adrenergic blocking agent

(B) Anti-cholinergic agent

(C) Anti-histamine drugs

(D) Xanthine derivatives

試題

(C) 10. 氣喘重症之絕對禁用藥

(A) Epinephrine

(B) Antihistamine

(C) Morphine

(D) Corticosteroid

試題

(A) 11. 關於氣喘(Asthma)之治療下列敘述何者不正確？

(A) Salbutamol口服給藥比吸入劑用法較為安全又有效

(B) Beclomethasone 吸入劑之用法應為每天使用固定次數，而非需要時才使用

(C) Ipratropium bromide 為四級銨之Anticholinergic ，做成吸入劑使用，CNS 副作用少

(D) Cromolyn 可預防季節性過敏性氣喘發作

氣喘藥之副作用
Adverse effects of anti-asthma drugs

- B_2 adrenoceptor agonists：手腳會發抖
  (cause tremor and their long-term use may worsen the underlying disease)
- Xanthines：手腳會發抖、心悸、腸胃不適
  (cause tremor, tachycardia, and gastrointestinal irritantion)
- Oral glucocorticosteroids：副作用多
  (should be reserved for patients who do not adequately respond to other therapy, because they have a wide spectrum of adverse effects)
- Aerosol glucocorticosteroids：副作用少，因使用量低
  (cause fewer adverse effects than oral glucocorticosteroids, and mainly overgrowth of Candida in the mouth and hoarseness)

謝佳璋　醫師

- 日本杏林大學博士研究
- 中國醫藥大學醫學系、醫學研究所碩士
- 中國醫藥大學醫學系講師
- 台灣兒科醫學會小兒科專科醫師
- 台灣兒童過敏氣喘及免疫學會專科醫師
- 中華民國免疫學會專科醫師
- 中華民國感染症醫學會專科醫師
- 中華民國兒童胸腔醫會專科醫師
- 台北榮民總醫院小兒部小兒感染科主治醫師
- 中國醫藥大學附設醫院小兒部主治醫師
- 謝佳璋兒童氣喘感染胸腔專科診所